DIE DECKER-OXIDATION VON AZOLIUMVERBINDUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Angelika Biegholdt
aus Offenbach

Düsseldorf 1984

Biegholdt, Angelika

Die Decker-Oxidation von Azoliumverbindungen.
- 1984. - 197 S.
Düsseldorf, Univ., Diss., 1984

DIE DECKER-OXIDATION
VON
AZOLIUMVERBINDUNGEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ANGELIKA BIEGHOLDT
aus Offenbach

Düsseldorf 1984

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Weber

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juni 1984

Meinem Vater

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Horst W e b e r

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Für die stets großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Weber herzlich.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0071

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Mechanismus der Decker-Oxidation und Auswahl der Modellsubstanzen	3
2.1.	Mechanismus der Decker-Oxidation am unsubstituierten Pyridiniumsalz (Typ A)	3
2.2.	Mechanismus der Decker-Oxidation an 2-alkylierten Pyridiniumsalzen	4
2.2.1.	Eliminierungsmechanismus am Typ B	5
2.2.2.	Eliminierungsmechanismus am Typ C	5
2.2.3.	Eliminierungsmechanismus am Typ D	6
2.3.	Auswahl der Modellsubstanzen	7
2.3.1.	Thiazoliumsalze	9
2.3.2.	Oxazoliumsalze	10
2.3.3.	Imidazoliumsalze	11
2.3.3.1.	Imidazoliumsalze mit unterschiedlich substituierten Stickstoffatomen	11
2.3.3.2.	Imidazoliumsalze mit einem zusätzlichen Substituenten in 4-Stellung	12
2.3.4.	Benzimidazoliumsalze	12
2.3.4.1.	Modellsubstanzen der Benzimidazolreihe	14
3.	Die Decker-Oxidation der Thiazoliumsalze	15
3.1.	Die Oxidation von 3-Methylbenzothiazoliumiodid (10)	15
3.2.	Die Decker-Oxidation der 3-Methylthiazoliumsalze	17

	Die Oxidation von	
3.2.1.	3,4-Dimethylthiazoliumiodid (8)	17
3.2.2.	3-Methylthiazoliumiodid (7)	18
3.2.3.	5-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium-iodid (9)	20
3.3.	Die Decker-Oxidation der Oxazoliumsalze	21
3.4.	Diskussion	22
4.	Die Decker-Oxidation der quartären Imidazoliumsalze	23
4.1.	1,3-substituierte Imidazoliumsalze	23
4.1.1.	Die Oxidation der 1,3-dialkylsubstituierten Imidazoliumsalze	23
4.1.1.1.	Diskussion der Ergebnisse	25
4.1.2.	Imidazoliumsalze mit einem N-Arylalkyl-substituenten	30
	Die Oxidation von	
4.1.2.1.	1-Benzyl-3-methylimidazoliumiodid (17)	30
4.1.2.2.	3-Methyl-1-phenethylimidazoliumchlorid (18) und 3-Methyl-1-phenylpropylimidazolium-bromid (19)	32
4.1.2.3.	1-(α,α-Dimethylbenzyl)-3-methylimidazolium-iodid (20) und Clotrimazolmethoiodid (21)	35
4.2.	Die Oxidation von 4-substituierten 1,3-Dimethylimidazoliumsalzen	43
4.3.	Der Einfluß von N-Phenylsubstituenten auf die Decker-Oxidation von quartären Imidazoliumsalzen	45

5.	Die Decker-Oxidation der quartären Benzimidazoliumsalze	47
5.1.	Darstellung der Ausgangsverbindungen	47
5.1.1.	Potentielle Zwischenstufen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus	49
5.2.	Die Decker-Oxidation von in 2-Stellung unsubstituierten quartären Benzimidazoliumsalzen	51
5.2.1.	Die Oxidation von 1,3-Dimethylbenzimidazoliumiodid (27)	51
5.2.2.	Einwirkung von Natronlauge auf 27	52
5.2.3.	Die Oxidation von 1-Benzyl-3-methylbenzimidazoliumbromid (28)	54
5.3.	Die Decker-Oxidation 2-alkylsubstituierter Benzimidazoliumsalze	57
5.3.1.	Die Oxidation von 1-Ethyl-2,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (29)	57
5.3.2.	Reaktionsmechanismus bei der Oxidation von 29	59
5.3.3.	Die Oxidation von 1-(4-Chlorbenzyl)-2,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (30)	72
5.3.4.	2-Ethyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (31)	77
5.3.5.	2-Isopropyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (32)	81
5.3.6.	2-tert-Butyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumfluorsulfonat (33)	84

5.4. Die Decker-Oxidation 2-arylalkylsubstituierter Benzimidazoliumsalze 86

Die Oxidation von

5.4.1. 2-Benzyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (34) 86

5.4.2. 1,3-Dimethyl-2-α-methylbenzylbenzimidazoliumfluorsulfonat (35) 93

5.5. Die Oxidation von 1,3-Dimethyl-2-phenylbenzimidazoliumiodid (36) 95

5.6. Die Decker-Oxidation von 2-α-methoxysubstituierten Benzimidazoliumsalzen 96

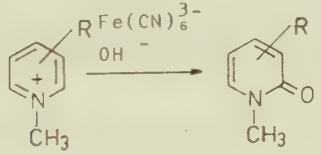
6. ZUSAMMENFASSUNG 100

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE 106

LITERATURVERZEICHNIS 193

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Oxidation N-alkylierter Pyridiniumsalze mit Hilfe von Kaliumhexacyanoferrat (III) in alkalischer Lösung wurde erstmals 1892 von Decker [1] beschrieben. Seither dient sie als geeignete Methode zur Darstellung von N-Alkylpyridonen.



In neuerer Zeit wurde dieses Verfahren von Weber und Mitarbeitern ausführlich daraufhin untersucht, welchen Einfluß Alkylsubstituenten in 2-, 4- und 6-Stellung des Pyridinrings [2-6] ausüben und wie sich ein überbrücktes Ringsystem [7] auf die Oxidation auswirkt.

---

1) H. Decker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 443 (1892)
2) H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 325 (1975)
3) H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 331 (1975)
4) H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 637 (1975)
5) H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 396 (1976)
6) R.F. Wandel, Dissertation Düsseldorf 1982
7) J. Pant, Dissertation Düsseldorf 1982

Bisher liegt jedoch nur eine Untersuchung über die Anwendbarkeit der Decker-Oxidation auf heterocyclische Fünfringsysteme vor [8], die keine zufriedenstellenden Ergebnisse brachte. Daher wurden ausgewählte Verbindungen dieser Struktur auf ihr Verhalten gegenüber alkalischer Hexacyanoferrat (III)-Lösung untersucht.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war:

1. Die Darstellung N-alkylierter und N-arylierter Fünfringheterocyclen.
2. Die Durchführung der Decker-Oxidation an diesen Verbindungen.
3. Die Isolierung und Identifizierung der Reaktionsprodukte.
4. Die Feststellung der für die Decker-Oxidation notwendigen strukturellen Voraussetzungen.
5. Die Klärung der Reaktionswege und der Vergleich mit den Erkenntnissen in der Pyridiniumreihe.

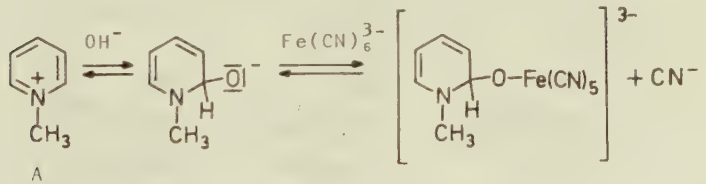
---

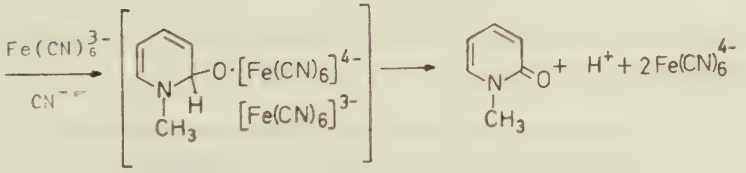
8) W.H. Mills, L.M. Clark und J.A. Aeschlimann, J. Chem. Soc. 123, 2353 (1923)

2. Mechanismus der Decker-Oxidation und Auswahl der Modellsubstanzen

2.1. Mechanismus der Decker-Oxidation am unsubstituierten Pyridiniumsalz (Typ A)

Quartäre Pyridiniumsalze liegen in wäßrig-alkalischer Lösung teilweise als Pseudobasen vor [9], deren Anion durch Hexacyanoferrat (III) nach einem Vorschlag von Abramovitch [10] wie folgt oxidiert wird:





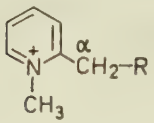
9) R.A. Abramovitch, Pyridine and its derivatives, Band 1, S. 345, J. Wiley New York 1974

10) R.A. Abramovitch und A.R. Vinutha, J. Chem. Soc. B 1971, 131

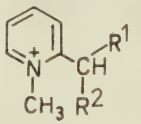
Es bildet sich ein Intermediärkomplex mit dem Oxidationsmittel, aus dem im letzten Schritt ein Proton abgespalten wird.

2.2. Mechanismus der Decker-Oxidation an 2-alkylierten Pyridiniumsalzen

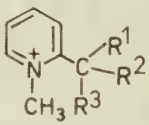
Bei der Oxidation 2-substituierter N-Methylpyridiniumsalze treten verschiedene Eliminierungsmechanismen auf, die vom Substitutionsgrad des 2-α-C-Atoms abhängig sind. Man unterscheidet dabei folgende Typen:



B



C



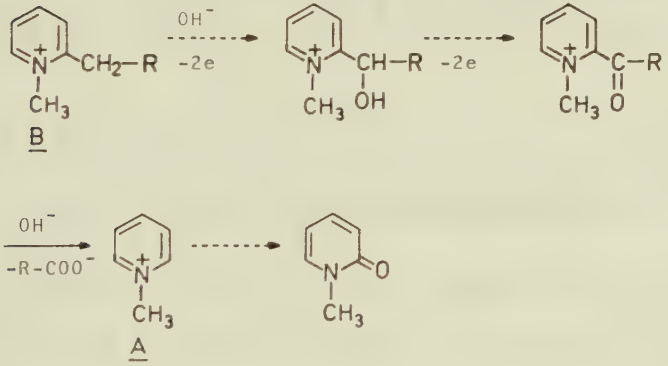
D

Die α-C-Atome werden bei den einzelnen Typen wie folgt bezeichnet:

Typ B	R = H	"primär"
	R = Alkyl	"sekundär"
Typ C	$R^{1,2}$ = Alkyl	"tertiär"
Typ D	$R^{1,2,3}$ = Alkyl	"quartär"

2.2.1. Eliminierungsmechanismus am Typ B

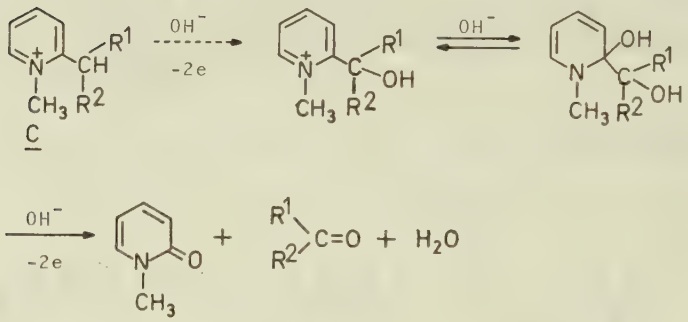
Bei der Umsetzung der Pyridiniumsalze vom Typ B kommt es zunächst zu einer Oxidation am α-C-Atom des 2-Substituenten [3]. Alkalikatalysierte Abspaltung des Acylrestes führt zum 2-unsubstituierten Salz A, das nach dem dort angegebenen Mechanismus oxidiert wird.



2.2.2. Eliminierungsmechanismus am Typ C

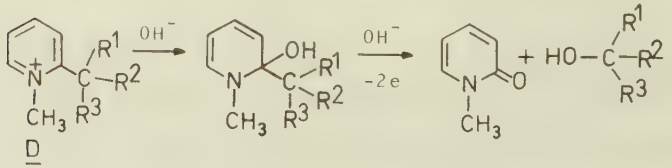
Pyridiniumsalze vom Typ C, die nur noch ein Wasserstoffatom am α-C-Atom des 2-Substituenten tragen, werden zunächst zum Pyridiniumcarbinol oxidiert. Nach den Untersuchungen von Pant [7] an 2,6-dialkylierten Pyridiniumsalzen erfolgt hier jedoch keine alkalikatalysierte Spaltung in Keton und A.

Vielmehr wird der 2-Substituent oxidativ unter gleichzeitiger Ausbildung des Pyridons eliminiert.



2.2.3. Eliminierungsmechanismus am Typ D

Bei der Umsetzung der Pyridiniumsalze vom Typ D, wo eine Oxidation am α-C-Atom der Seitenkette nicht mehr möglich ist, kommt es wie bei Typ C zu einer oxidativen Eliminierung des 2-Substituenten als Carbinol unter gleichzeitiger Ausbildung der Pyridonstruktur [5].



2.3. Auswahl der Modellsubstanzen

Für die Decker-Oxidation geeignet sind cyclische aromatische Iminiumsalze, die in alkalischer Lösung grundsätzlich als Pseudobasen vorliegen können.

Neben N-Methylpyridiniumsalzen wurden bisher zahlreiche sechsgliedrige heterocyclische Salze auf ihr Verhalten bei der Decker-Oxidation untersucht. Im einzelnen wurde über die folgenden Verbindungen berichtet:

Chinolinium-[11], Isochinolinium-[12], Chinoxalinium-[13], 1,5-Naphthyridinium-[14], Chinolizinium-[15] und Acridiniumsalze [16].

Über die Oxidation quartärer heterocyclischer Fünfringsysteme, die die oben definierten strukturellen Voraussetzungen erfüllen, ist jedoch außer der Untersuchung von Mills und Mitarbeitern [8] nichts bekannt.

Während Pyrrole als Modellsubstanzen ausscheiden, da hier die Bildung aromatischer Iminiumsalze nicht möglich ist,

---

11) H. Ballı und D. Schelz, Helv. Chim. Acta 53, 1903 (1970)

12) W. Schneider und B. Müller, Chem. Ber. 93, 1579 (1960)

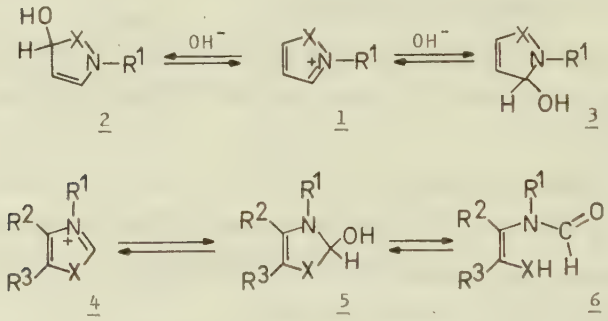
13) J. Druey und A. Hüni, Helv. Chim. Acta 35, 2301 (1952)

14) H. Rapoport und A.D. Batcho, J. Org. Chem. 28, 1753 (1963)

15) L.A. Paquette, Chem. Ind. 1962, 1292

16) J. Hlbucek, E. Ritchie und W.C. Taylor, Aust. J. Chem. 23, 1881 (1970)

erfüllen aromatische Azoliumverbindungen mit wenigstens zwei Heteroatomen die notwendigen Voraussetzungen für eine alkalische Hexacyanoferrat (III)-Oxidation. Die vorliegenden Untersuchungen wurden an solchen Systemen durchgeführt, die die Heteroatome in 1,3-Stellung tragen, da das Verhalten der entsprechenden quartären Salze in wäßrig-alkalischer Lösung bereits ausführlich in der Literatur beschrieben worden ist [17/18].



X = O, S, N-R

Im Gegensatz zu Azoliumverbindungen 1 mit 1,2-Position der Heteroatome, bei denen zwei verschiedene Pseudobasen 2 und 3 denkbar sind, können Iminiumsalze der Struktur 4 ausschließlich als C-2-Pseudobasen 5 vorliegen, die eventuell im Gleichgewicht mit den ringoffenen Formamiden 6 stehen.

---

17) G.D. MAIER und D.E. METZLER, J. Am. Chem. Soc. 79, 4386 (1957)

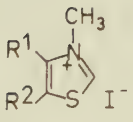
18) J.M. DUCLOS und P. HAAKE, Biochemistry 13, 5358 (1974)

Deshalb sollte versucht werden, entsprechende Azoliumsalze in alkalischer Lösung mit Hexacyanoferrat (III) zu cyclischen Amiden zu oxidieren und dabei den Einfluß verschiedenartiger Substituenten auf den Verlauf der Reaktion zu klären.

2.3.1. Thiazoliumsalze

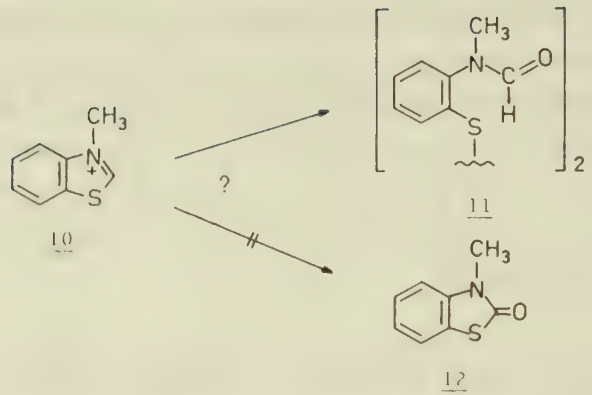
In der Reihe der Thiazoliumsalze wurden folgende Verbindungen gewählt:

Tabelle 1



	R^1	R^2
7	H	H
8	CH_3	H
9	CH_3	CH_2-CH_2-OH
10	CH=CH-CH=CH	

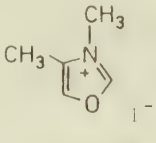
Bei der Decker-Oxidation von 3-Methylbenzothiazoliumiodid (10) hatten Mills und Mitarbeiter [8] nur das Disulfan 11 als Oxidationsprodukt des im Gleichgewicht vorliegenden Thiophenols erhalten.



Da sie die Oxidation nur in 2N-NaOH durchgeführt hatten, wurde versucht, ob es durch Variation der Alkalikonzentration möglich ist, eine Thiazolonbildung zu erzwingen.

2.3.2. Oxazoliumsalze

Bei den Oxazoliumsalzen wurde als Modellsubstanz Verbindung 13 eingesetzt.



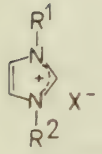
13

2.3.3. Imidazoliumsalze

2.3.3.1. Imidazoliumsalze mit unterschiedlich substituierten Stickstoffatomen

Bei den Imidazoliumsalzen sollte zunächst der Einfluß der Substituenten an den Stickstoffatomen untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Modellsubstanzen synthetisiert.

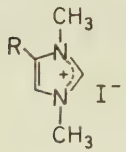
Tabelle 2



	R^1	R^2	X
14	CH_3	CH_3	I
15	CH_3	CH_2-CH_3	I
16	CH_3	t-Butyl	I
17	CH_3	CH_2-Ph	I
18	CH_3	CH_2-CH_2-Ph	Cl
19	CH_3	$CH_2-CH_2-CH_2$-Ph	Br
20	CH_3	CH_3 C-Ph CH_3	I
21	CH_3	Ph C-2-Cl-Ph Ph	I
22	CH_3	Ph	I
23	Ph	Ph	CH_3COO

2.3.3.2. Imidazoliumsalze mit einem zusätzlichen Substituenten in 4-Stellung

Die Substitution am C-4 (C-5) des Imidazolrings könnte eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung des Oxidationsverhaltens darstellen. Folgende Verbindungen wurden eingesetzt:



R = CH_3	24
R = Ph	25
R = NO_2	26

2.3.4. Benzimidazoliumsalze

Quartäre Benzimidazoliumsalze lassen sich in wäßriger Lösung bereits bei pH-Werten von sieben mit Kaliumpermanganat oder Silberoxid glatt zu Benzimidazolonen umsetzen [19], während damit in der Pyridiniumreihe keine Oxidation gelingt. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß diese Reagenzien über eine Dehydrierung entsprechender Pseudobasen wirken, obwohl Benzimidazoliumsalze in alkalischer Lösung zur Ausbildung solcher Strukturen in der Lage sind [19]. Vielmehr muß angenommen werden, daß in diesen Fällen der Sauerstoff vom Oxidationsmittel direkt auf die Azoliumstruktur übertragen wird.

---

19) J.B. WRIGHT, Chem. Rev. 48, 466 (1951)

Es stellte sich deshalb die Frage, ob es möglich ist, die im Gleichgewicht vorliegende Pseudobase mit dem spezifischen Reagenz Hexacyanoferrat(III) zu dehydrieren und damit einen weiteren Nachweis ihrer Existenz zu erbringen. Außerdem sollte am Beispiel 2-alkylierter Benzimidazoliumsalze untersucht werden, ob die Decker-Oxidation wie in der Pyridiniumreihe zur Abspaltung der 2-Substituenten führt und welche spezifischen Mechanismen hierbei beteiligt sind.
Zur Klärung des Reaktionsverlaufs bei der möglichen Eliminierung von 2-Alkylsubstituenten erschienen entsprechende Benzimidazoliumsalze besonders geeignet, da hier im Gegensatz zu den Pyridiniumsalzen keine weiteren Ringpositionen des Heterocyclus um den Angriff des Oxidationsmittels konkurrieren. Demnach wäre eine Benzimidazolonbildung zwangsläufig mit dem Verlust des 2-Substituenten verknüpft, so daß sich der Nachweis der Spaltprodukte einfacher gestalten würde.

2.3.4.1. Modellsubstanzen der Benzimidazolreihe

Als Modellsubstanzen für diese Untersuchungen wurden die folgenden Benzimidazoliumsalze dargestellt:

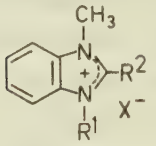


Tabelle 3

	R^1	R^2	X
27	CH_3	H	I
28	CH_2-Ph	H	Br
29	CH_2-CH_3	CH_3	I
30	CH_2-4-Cl-Ph	CH_3	I
31	CH_3	CH_2-CH_3	I
32	CH_3	i-Pr	I
33	CH_3	t-Bu	FSO_3
34	CH_3	CH_2-Ph	I
35	CH_3	CH-Ph CH_3	FSO_3
36	CH_3	Ph	I

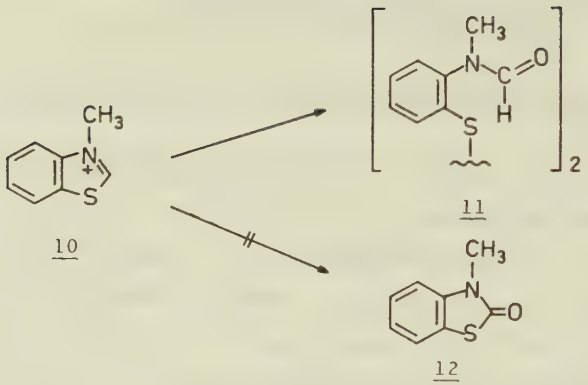
3. Die Decker-Oxidation der Thiazoliumsalze *

3.1. Die Oxidation von 3-Methylbenzothiazoliumiodid (10)

Da Mills und Mitarbeiter [8] nach der Decker-Oxidation von 10 unter "normalen" Bedingungen kein Benzothiazolon 12 erhalten hatten, wurde die Alkalikonzentration von acht auf ein Prozent gesenkt. In einem weiteren Ansatz wurde das Oxidationsmittel in einer Pufferlösung von pH = 11 vorgelegt und die wäßrige Lösung des Salzes zugetropft. Dadurch sollte eine Pseudobasenbildung gerade noch ermöglicht, die Ringöffnung jedoch weitgehend zurückgedrängt werden.
Aus beiden Ansätzen ließ sich aber nur die Verbindung 11 als einziges Reaktionsprodukt in quantitativer Ausbeute isolieren, so daß die Ergebnisse von Mills und Mitarbeitern bestätigt werden konnten.

---

* Man unterscheidet bei der Decker-Oxidation verschiedene Verfahren der Durchführung. Die zwei Hauptmethoden werden bezeichnet als "normal" und "invers".
"normal": Vorlage des Salzes in 2N-NaOH und langsame Zugabe des Hexacyanoferrat (III) unter Kühlung auf 5°C.
"invers": Vorgelegt wird das Oxidationsmittel in 20proz. NaOH. Das Salz wird in wenig Wasser gelöst und auf einmal zugegeben.
Diese Benennung wird im weiteren beibehalten. Abänderungen des Verfahrens werden gesondert erwähnt.



10 11 12

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 11 in $CDCl_3$ zeigt zwei Signale bei 3,20 und 3,30 ppm für die N-Methylprotonen sowie bei 8,10 bzw. 8,35 ppm zwei Signale für das Formylproton. Das Verhältnis der beiden rotameren Formen beträgt 6:1 zugunsten der bei höherem Feld liegenden Signale. Aufgrund von ^{1}H-NMR-Messungen an N-Methyl- bzw. N-Ethylformaniliden [20] muß davon ausgegangen werden, daß hier die Form überwiegt, in der sich die N-Methylgruppe in trans-Stellung zur Amidcarbonylgruppe befindet.

Auch die übrigen spektralen Daten (IR, MS) bestätigen die angegebene Struktur.

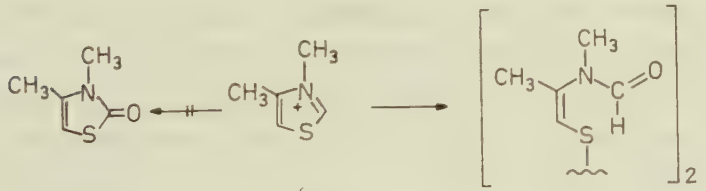
---

20) A.J.R. Bourn, D.G. Gillies und E.W. Randall, Tetrahedron 22, 1825 (1966)

3.2. Die Decker-Oxidation der 3-Methylthiazoliumsalze

3.2.1. Die Oxidation von 3,4-Dimethylthiazoliumiodid (8)

Zunächst wurde die Oxidation unter "normalen" Bedingungen durchgeführt. Es kam zu einer völligen Zersetzung der Ausgangssubstanz, so daß kein definiertes Produkt isoliert werden konnte. Erst nach Senkung der Alkalikonzentration auf ein Prozent war im DC neben viel Polymerisat eine einheitliche Substanz zu erkennen. Man erhielt durch Extraktion ein zähes, gelbes Öl, das nicht auskristallisierte. Laut ^{1}H-NMR- und Massenspektrum handelt es sich um das Disulfan 37. Auch das IR-Spektrum bestätigt die vorgeschlagene Struktur.



38 8 37

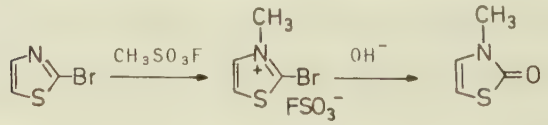
Da die erwartete Thiazolonbildung nicht eingetreten war, wurde die Alkalikonzentration weiter gesenkt und verschiedene Pufferlösungen eingesetzt. Es konnte jedoch unter keinen Umständen das Thiazolon 38 erhalten werden.
In der folgenden Tabelle 4 sind die verwendeten Lösungen und die jeweils resultierende Ausbeute an 37 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Medium	Ausbeute 37	Pufferlösung	Ausbeute 37
2N-NaOH	—	pH = 12	10%
1N-NaOH	—	pH = 11	15%
1proz. NaOH	70%	pH = 10	10%
0,1proz. NaOH	40%	pH = 9	—
5proz. Na_2CO_3	20%	pH = 7	—
5proz. $NaHCO_3$	—		

3.2.2. Die Oxidation von 3-Methylthiazoliumiodid (7)

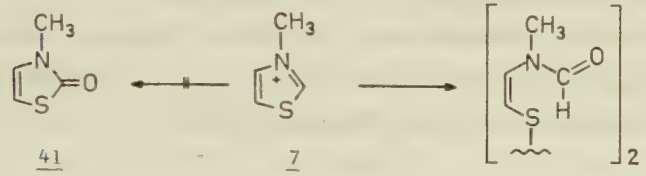
Durch Quaternisierung von 2-Bromthiazol (39) mit Fluorsulfonsäuremethylester und alkalische Hydrolyse des Salzes 40 wurde zunächst das 3-Methylthiazol-2-on (41) als Vergleichssubstanz dargestellt [21], um damit eine sichere Bewertung des Reaktionsverhaltens von 7 bei der Decker-Oxidation vornehmen zu können.



39 40 41

21) G.M. Clarke und P. Sykes,
J. Chem. Soc. C 14, 1269 (1967)

Die Oxidation in 1proz. NaOH lieferte ausschließlich die dimere Verbindung 42 in 70proz. Ausbeute.



41 7 42

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 42 in $CDCl_3$ zeigt, daß hier wie bei 11 zwei rotamere Formen vorliegen. Wie bei 11 hat auch hier die Konformation den überwiegenden Anteil, bei der sich N-Methyl- und Amidcarbonylgruppe in trans-Stellung zueinander befinden. Das Verhältnis beträgt hier allerdings nur 3:1. Aus der Kopplungskonstante von J = 8 Hz geht die cis-Konfiguration der olefinischen Protonen hervor.
Bei einer genauen Analyse des ^{1}H-NMR-Spektrums von 42 war festzustellen, daß neben den Signalen für die beiden rotameren Formen des Dimers auch alle Signale des Thiazolons 41 auftauchen, deren Intensität jedoch an der Nachweisgrenze lag.

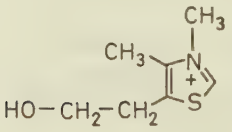
	$N-CH_3$	H-4/H-5	N-Formyl
41	3,32	6,56/6,12 (AB)	
42	3,21	6,39/5,69 (AB)	8,28
	3,34	6,83/6,39 (AB)	8,02

Tabelle 5: ^{1}H-NMR-Daten von 41 und 42 in $CDCl_3$

Durch Variation der Reaktionsbedingungen wurde versucht, isolierbare Mengen von 41 zu erhalten. Das nach Oxidation von 7 in Pufferlösung pH = 11 bei Temperaturen von 5-50°C erhaltene Produktgemisch ergab jedoch auch nach sc-Trennung an Kieselgel kein faßbares Thiazolon, so daß der spektroskopische Hinweis nicht erhärtet werden konnte.

3.2.3. Die Oxidation von 5-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazoliumiodid (9)

Die Oxidation von 9 lieferte unter keiner der in Tabelle 4 aufgeführten Bedingungen ein definiertes Reaktionsprodukt. Das Oxidationsmittel wurde zwar verbraucht, es kam jedoch zu einer völligen Zersetzung. Die Ausgangsverbindung ließ sich in den Oxidationsansätzen nicht mehr nachweisen. Auch eine dimere Verbindung analog zu 37 und 42 konnte nicht isoliert werden.

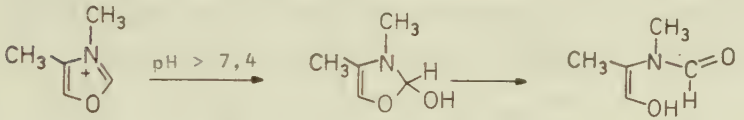


9

völlige Zersetzung

3.3. Die Decker-Oxidation der Oxazoliumsalze

Nach Untersuchungen von Duclos und Haake [18] liegen Oxazoliumsalze wie 13 bereits bei physiologischem pH (7,4) in der ringoffenen Form 44 vor. Es blieb jedoch zu klären, ob nicht ein wenn auch kleiner Anteil der entsprechenden pseudobasischen Vorstufe 43 durch Hexacyanoferrat (III) dehydriert und so als Oxazolon dem Gleichgewicht entzogen werden könnte.

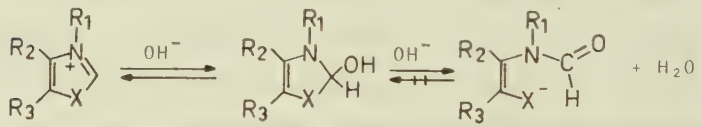


13 43 44

Deshalb wurde 13 bei verschiedenen pH-Werten > 7 mit Hexacyanoferrat (III)-Lösung behandelt, doch konnte in keinem Fall ein definiertes Reaktionsprodukt isoliert werden, so daß sich 13 als ungeeignetes Substrat für die Decker-Oxidation erwies.

3.4. Diskussion

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist es nicht möglich, aus N-methylierten Thiazolium- und Oxazoliumsalzen durch Decker-Oxidation N-Methylthiazolone bzw. -oxazolone darzustellen. Obgleich diese Azoliumsalze in alkalischer Lösung zunächst im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt [18] ein OH^--Ion zur Pseudobase 5 addieren, erfolgt daran offensichtlich spontan die Ringöffnung zum Formamid 6, das allerdings nicht mit der Pseudobase im Gleichgewicht steht, so daß kein Substrat für eine Dehydrierung durch Hexacyanoferrat (III) vorliegt.



4 5 6 X = S, O

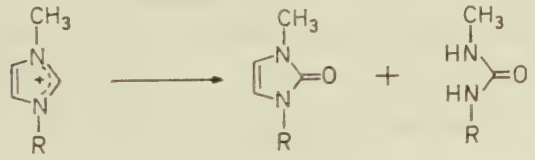
Dagegen ist die Oxidation des Thiolats 6 (X = S) möglich, was zur Ausbildung der Disulfane führt. Im Falle der Sauerstoffanalogen 6 (X = O) bleibt eine Dimerisierung aus, so daß eine unspezifische Oxidation zur völligen Zersetzung der Ausgangsverbindung führt.

4. Die Decker-Oxidation der quartären Imidazoliumsalze

4.1. 1,3-substituierte Imidazoliumsalze

4.1.1. Die Oxidation der 1,3-dialkylsubstituierten Imidazoliumsalze

Aus den Decker-Ansätzen der Verbindungen 14 und 15 konnten folgende Reaktionsprodukte erhalten werden:



14 R = CH_3 45 R = CH_3 47 R = CH_3

15 R = CH_2-CH_3 46 R = CH_2-CH_3 48 R = CH_2-CH_3

Die Oxidation erfolgte nur äußerst schleppend. Aus dem "normalen" Ansatz konnte nach der üblichen Reaktionszeit von ein bis zwei Stunden kein Umsetzungsprodukt isoliert werden. Erst nach Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden waren geringe Mengen an Imidazolon 45 bzw. 46 zu erhalten. Außerdem konnten aus den Ansätzen die Harnstoffderivate 47 bzw. 48 isoliert werden, die als Folgeprodukte einer Oxidation an C-4 und C-5 des Imidazoliumringes betrachtet werden können, da 45 und 46 unter Decker-Bedingungen stabil sind. Eine unspezifische Oxidation durch Luftsauerstoff konnte

ausgeschlossen werden, da die Behandlung der Salze mit 2N-NaOH ohne Zusatz von Hexacyanoferrat (III) bei gleicher Reaktionszeit keine Umsetzung ergab. Auch andere Oxidationsmittel wie Kaliumpermanganat und Wasserstoffperoxid führten nicht zur Imidazolonbildung.

Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit von 45 und 46 war es erforderlich, die Ansätze über 24 Stunden mit Chloroform/Methanol 95/5 zu perforieren, um die Verbindungen quantitativ zu extrahieren.

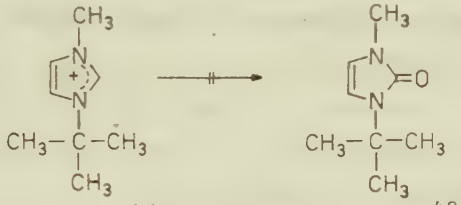
Bei der Oxidation unter "inversen" Bedingungen ließ sich die Ausbeute nur unbedeutend steigern. Auch hier war jedoch eine Reaktionszeit von ca. 20 Stunden notwendig, wobei als Nebenprodukte erneut 47 und 48 erhalten wurden, deren Anteil jedoch gering war.

Tabelle 6: Ausbeuten und Produktverteilung bei der Decker-Oxidation von 14 und 15

	45	47	46	48
"normal"	5%	Spuren	Spuren	Spuren
"invers"	15%	10%	2%	0,5%

Bei der Oxidation von 1-tert-Butyl-3-methylimidazoliumiodid (16) konnte auch nach Verlängerung der Umsetzungszeit auf drei Tage weder unter "normalen" noch unter "inversen"

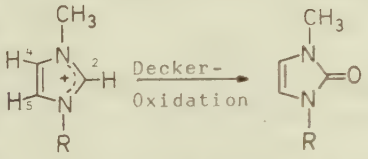
Bedingungen ein Imidazolon 49 isoliert werden. Die Ausgangsverbindung ließ sich aus dem Ansatz unverändert zurückgewinnen.



16 49

4.1.1.1. Diskussion der Ergebnisse

Vergleicht man die Ergebnisse der Decker-Oxidation von 14, 15 und 16, so fällt auf, daß die Ausbeute an Imidazolon beim



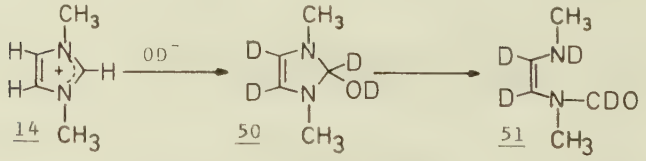
Substanz Nr.	R	% Ausbeute
14	Me	15
15	Et	2
16	t-Bu	

Übergang vom N-Methyl- zum N-Ethylsubstituenten stark abnimmt und im Fall eines N-tert-Butylsubstituenten eine Imidazolonbildung völlig ausbleibt.
Um die Ursachen für diese Unterschiede zu klären, wurde das Verhalten von 14 und 16 gegenüber Alkali zunächst ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

1. Lösungsmittel DMSO-d_6

a) 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (14)

Bei Zugabe steigender Mengen 4proz. NaOD/D_2O kommt es zunächst zum H/D-Austausch von H-2, anschließend von H-4 und H-5, so daß der Informationsgehalt dieser Protonensignale für die Bildung einer Pseudobase bzw. deren Ringöffnung verlorengeht.
Dagegen erscheinen zwei zusätzliche Singuletts bei 2,70 bzw. 2,90 ppm, die sich mit zunehmender Alkalikonzentration verstärken und deren Intensitätsverhältnis stets 1:1 beträgt.



Dabei dürfte es sich um die N-Methylsignale des durch Ringöffnung aus 50 entstandenen Formamids 51 handeln, während die Pseudobase 50 nur ein einziges Signal für die sechs äquivalenten N-Methylprotonen ergeben sollte und damit nicht

Bestandteil des Reaktionsgemischs sein kann.

b) 1-tert-Butyl-3-methylimidazoliumiodid (16)
Hier erfolgt unter dem Einfluß steigender Mengen NaOD wie bei 14 zunächst der H/D-Austausch von H-2, anschließend der von H-4 und H-5. Bei 2,68 und 2,87 ppm erscheinen zwei Signale für die N-Methylprotonen, da offensichtlich beide möglichen Ringöffnungsprodukte entstehen.
Der Bereich des tert-Butylsignals (∿ 2 ppm) wird unübersichtlich, doch erkennt man auch hier zusätzliche hochfeldverschobene Resonanzen bei ∿ 1 ppm.
Ein weiteres Signal im Bereich um 3 ppm, das der N-Methylgruppe einer Pseudobase zuzuordnen wäre, wird nicht registriert.
Bei beiden Meßreihen wurde schließlich überschüssige Trifluoressigsäure zugesetzt. Dabei kam es jedoch nicht zur Rückbildung der Imidazoliumstrukturen.

2. Lösungsmittel D_2O

Versetzt man D_2O-Lösungen von 14 und 16 mit NaOD in steigender Konzentration, so läßt sich außer einem raschen H/D-Austausch von H-2 keinerlei Veränderung der Spektren erkennen.

Deshalb wurde versucht, die mittels eines OH-beladenen, stark basischen Anionenaustauschers hergestellte wäßrige Lösung der freien Base von 14 im Vakuum bei maximal 40°C zur Trockne einzuengen, um aus diesem Präparat den Nachweis einer Pseudobase oder eines Ringöffnungsproduktes zu führen.

Der sorgfältig getrocknete Rückstand war zu etwa 10% in Ether löslich. Der unlösliche Anteil lieferte ein sehr komplexes ^{1}H-NMR-Spektrum, das auf eine weitgehende Zersetzung der Substanz hindeutete, so daß hieraus keine Rückschlüsse gezogen werden konnten.

Im Spektrum des etherlöslichen Anteils (DMSO-d_6) treten neben den Resonanzen für die N-Methylprotonen bei 2,70 bzw. 2,90 ppm zwei getrennte Signale bei 5,70 bzw. 5,30 ppm im Verhältnis von 1:1 auf, die den olefinischen Protonen des Formamids 51 (D = H) zugeordnet werden können.

Dabei handelt es sich nicht um ein einfaches AB-System, wie es für eine Z-Konfiguration von 51 zu erwarten wäre, vielmehr deutet das komplizierte Aufspaltungsmuster auf die Anwesenheit E/Z-isomerer Formamide hin, was durch zusätzliche Singuletts bei 7,81 und 7,96 ppm für die N-Formylprotonen gestützt wird.

Somit kann festgehalten werden, daß es keine sicheren Anhaltspunkte für die Existenz einer Pseudobasenform von 14 und 16 gibt, wenn man davon absieht, daß die Ringöffnung in stark alkalischer Lösung über diese Zwischenstufe erfolgen müßte.

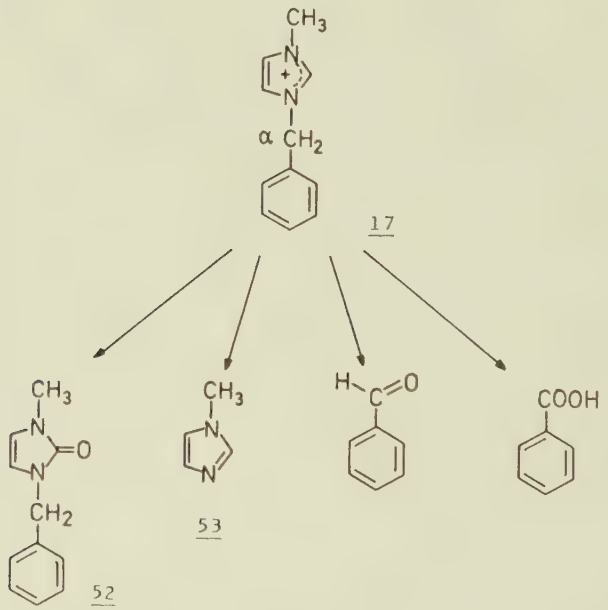
Auch ist eine Imidazolonbildung bei der Decker-Oxidation von 14 und 15 an das Vorhandensein einer Pseudobase geknüpft. Insgesamt bleibt deren Konzentration jedoch gering, da es zur bevorzugten Ringöffnung und anschließenden Zersetzung kommt. Trägt eines der Stickstoffatome einen höheren Alkylsubstituenten, wird durch den erhöhten induktiven Effekt die

Tendenz zur Pseudobasenbildung weiter abgeschwächt. Das Ausbleiben einer Imidazolonbildung bei der Oxidation von 16 könnte zusätzlich auf die sterische Hinderung des tert-Butylsubstituenten am reaktiven Zentrum C-2 zurückzuführen sein.

4.1.2. Imidazoliumsalze mit einem N-Arylalkylsubstituenten

4.1.2.1. Die Oxidation von 1-Benzyl-3-methyl-imidazoliumiodid (17)

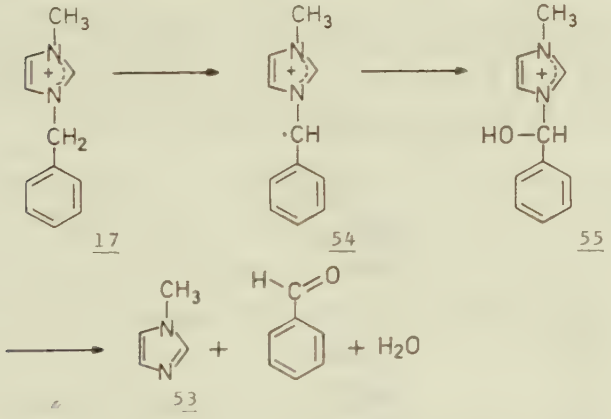
Nach einer Zeit von 20 Stunden ließen sich unter "normalen" Reaktionsbedingungen folgende Produkte isolieren:



Die Umsetzungsrate betrug 30%. Zwei Drittel des Salzes 17 konnten zurückgewonnen werden.

Eine quantitative Auswertung des Produktverhältnisses ergab,

daß die Bildung des Imidazolons 52 und die Entalkylierung am Stickstoff, die zu 53 und Benzaldehyd führt, in etwa gleichem Ausmaß erfolgen. 52 ist unter Decker-Bedingungen stabil, die Abspaltung von Benzaldehyd erfolgt also direkt aus 17. Nach Audeh und Lindsay-Smith [22] verläuft die oxidative Eliminierung von N-Alkyl- und N-Arylalkylsubstituenten am tertiären Stickstoff mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung über radikalische Zwischenstufen. Die Entstehung von Benzaldehyd aus 17 ist danach wie folgt zu formulieren:



17 54 55

53

Die aus der sauren Phase erhaltenen geringen Mengen an Benzoesäure stellen kein primäres Reaktionsprodukt dar, sondern entstehen durch Weiteroxidation des Benzaldehyds, wie in

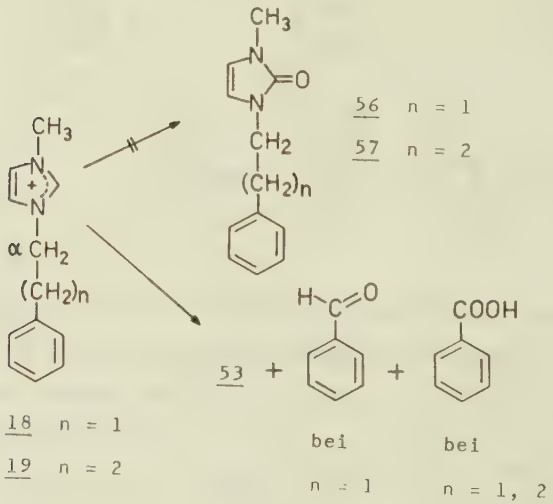
---

22) C.A. Audeh und J.R. Lindsay-Smith, J. Chem. Soc. B 1970, 1280

einem Parallelansatz nachgewiesen wurde.
Die "inverse" Decker-Oxidation von 17 verlief qualitativ gleich. Die Ausbeute an Imidazolon konnte dabei nicht gesteigert werden, es nahm lediglich die Menge an Nebenprodukten zu.

4.1.2.2. Die Oxidation von 3-Methyl-1-phenethylimidazoliumchlorid (18) und 3-Methyl-1-phenylpropylimidazoliumbromid (19)

Eine Kettenverlängerung im Arylalkylsubstituenten sollte die Acidität der H-Atome an der α-Methylengruppe herabsetzen und so für eine Oxidation weniger anfällig machen.



Auf der anderen Seite war zu erwarten, daß in solchen Verbindungen eine dem 1-Ethyl-3-methylimidazoliumiodid (15) vergleichbare Reaktivität die Bildung entsprechender Imidazolone erschweren würde.

Diese Annahme konnte bestätigt werden, denn weder aus den Decker-Ansätzen von 18 noch von 19 konnten die korrespondierenden Imidazolone 56 und 57 nachgewiesen werden. Dagegen erhält man in beiden Fällen 1-Methylimidazol (53) als Entalkylierungsprodukt sowie verschiedene oxidative Abbauprodukte der Substituenten. Als Endprodukt konnte stets nur Benzoesäure identifiziert werden.

Die primär abgespaltenen Aldehyde (Phenylacetaldehyd und 3-Phenylpropionaldehyd) konnten nicht nachgewiesen werden. Sie reagieren unter den Versuchsbedingungen sofort weiter. Dies konnte durch Vergleichsansätze sichergestellt werden. Bei der Behandlung von Phenylacetaldehyd mit alkalischer Hexacyanoferrat (III)-Lösung erfolgt bereits nach zwei Stunden eine vollständige Oxidation zu Benzaldehyd.

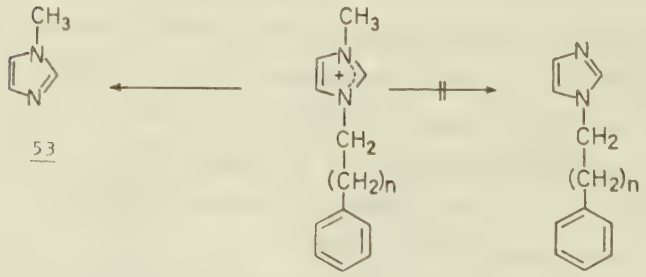
Offensichtlich erfolgt der Abbau des Aldehyds über Phenylessigsäure bzw. Phenylglyoxylsäure.

Da aus den Oxidationsansätzen von 19 bzw. 3-Phenylpropionaldehyd kein Benzaldehyd nachzuweisen war, ist Phenylacetaldehyd als Zwischenstufe unwahrscheinlich. Hier führt der oxidative Abbau direkt zur Benzoesäure [23], die als einziges Reaktionsprodukt nachgewiesen werden konnte.

---

23) P. SMITH und W.A. WATERS, J. Chem. Soc. B 1969, 462

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei den eingesetzten Verbindungen 18 und 19 unter den angewandten Reaktionsbedingungen keine entsprechende Pseudobase als Substrat für eine Decker-Oxidation zur Verfügung steht. Der oxidative Angriff des Hexacyanoferrat (III) erfolgt jedoch überraschenderweise an der α-Methylengruppe des N-Substituenten nur dann, wenn diese zusätzlich durch Phenyl-, Benzyl- oder Phenethylreste substituiert ist. N-Methyl- oder N-Ethylsubstituenten sind unter Decker-Bedingungen stabil, sonst hätten aus 18 und 19 auch die Phenylalkylimidazole 58 und 59 als Reaktionsprodukte entstehen müssen. Dies bestätigt den Befund, daß auch im Falle von 14 oder 15 keine Entalkylierung beobachtet wurde.



53

18 n = 1

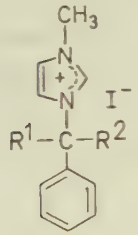
19 n = 2

58 n = 1

59 n = 2

4.1.2.3. Die Oxidation von 1-(α,α-Dimethylbenzyl)-3-methylimidazoliumiodid (20) und von Clotrimazolmethoiodid (21) *

Um eine oxidative Abspaltung des Arylalkylsubstituenten zu verhindern, wurden die beiden Benzylprotonen durch verschiedene Reste ersetzt.



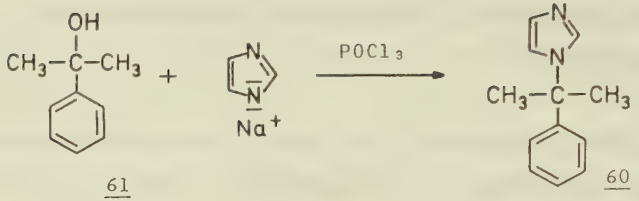
20 $R^1 = R^2 = CH_3$

21 R^1 = Ph R^2 = 2-Cl-Ph

Zur Darstellung von 1-(α,α-Dimethylbenzyl)-imidazol (60) wurde zunächst vergeblich versucht, 2-Phenyl-2-propanol (61) mit Imidazol unter Zusatz von Phosphor (V)-oxid oder Dicyclohexylcarbodiimid umzusetzen. Weiterhin wurde Imidazol-Natrium mit dem Carbinol 61 in Acetonitril gekocht, was ebenfalls erfolglos blieb. Erhitzt man dagegen diese Komponenten in Phosphoroxychlorid, erhält man zwar die gewünschte Base 60, allerdings nur in 2proz. Ausbeute.

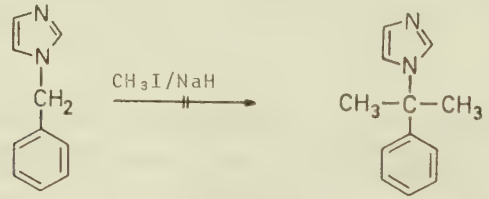
---

* Der Firma Bayer AG Leverkusen danke ich für die Überlassung von Clotrimazol-Substanz.

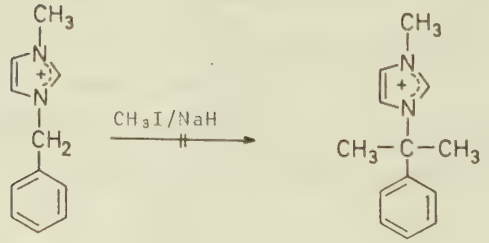


61 60

Auch die basenkatalysierte C-Methylierung von 1-Benzylimidazol (62) bzw. 1-Benzyl-3-methylimidazoliumiodid (17) analog einer Vorschrift von Weber und Pant [24] brachte kein Ergebnis.



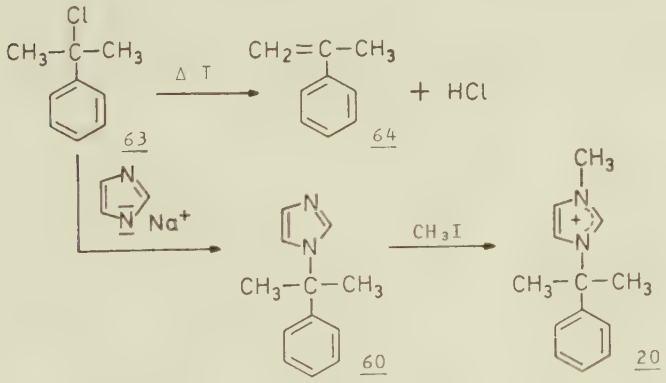
62 60



17 20

24) H. WEBER und J. PANT,
Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 307 (1980)

Deshalb wurde schließlich die Umsetzung von 2-Chlor-2-phenylpropan (63) mit Imidazol analog zur Darstellung des Clotrimazols [25] versucht, obwohl sich die Gewinnung des Alkylhalogenids 63 aus 2-Phenyl-2-propanol (61) als schwierig erwies. 63 spaltet schon bei leichter Erwärmung HCl ab, weshalb alle Umsetzungen in der Kälte erfolgen mußten.
Das nach der Methode von Schoepfle und Ryan [26] aus 61 erhaltene Chlorid 63 wurde anschließend mit Imidazol-Natrium vier Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei 60 als farbloses Öl in einer Ausbeute von 30% anfiel, das als Pikrat charakterisiert wurde. Die Methylierung der Base führte zum gewünschten Imidazoliumsalz 20.

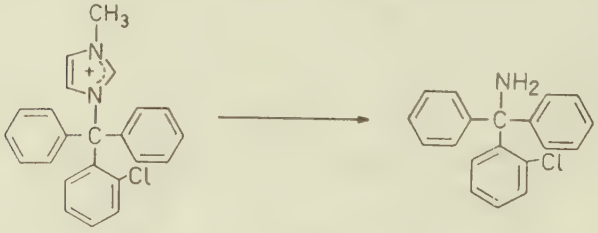


25) K.H. Büchel, W. Draber, E. Regel und M. Plempel, Arzneim. Forsch. 22, 1260 (1972)

26) C.S. Schoepfle und J.D. Ryan, J. Am. Chem. Soc. 52, 4021 (1930)

Bei der Decker-Oxidation von 20 kam es weder unter "normalen" noch unter "inversen" Bedingungen zu einer Umsetzung. Daher wurde ein "inverser" Ansatz unter Zusatz von DMSO durchgeführt. Es ist bekannt, daß die Zugabe von DMSO zu einer wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid die Aktivität des OH^--Ions beträchtlich zu steigern vermag [27]. Durch die gegenüber dem üblichen "inversen" Ansatz noch erhöhte Basizität sollte die Ausbildung der Pseudobase begünstigt werden. Trotzdem blieb auch hier eine Reaktion aus. Aus dem Oxidationsansatz konnte das Salz unverändert zurückgewonnen werden.

Bei der "inversen" Decker-Oxidation von 21 konnte als einziges Reaktionsprodukt die Verbindung 65 in einer Ausbeute von 35% erhalten werden. Gegenüber anderen Oxidationsmitteln wie Kaliumpermanganat und Wasserstoffperoxid blieb 21 stabil.



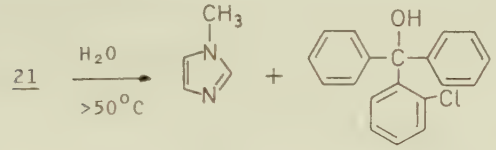
21 65

Um sicherzustellen, daß es sich bei 65 nicht um ein Hydrolyseprodukt handelt, wurde die Stabilität von 21 gegenüber

---

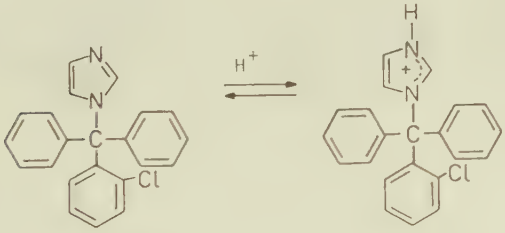
27) K. Bowden, Chem. Rev. 66, 119 (1966)

Alkali untersucht. Rührt man das feingepulverte Salz bei Raumtemperatur in 2N-NaOH, so tritt innerhalb von einer Stunde keine Veränderung ein. Erst nach dem Erwärmen in wäßriger Lösung kommt es unabhängig vom pH-Wert zur Spaltung in 1-Methylimidazol (53) und das Tritylcarbinol 66.

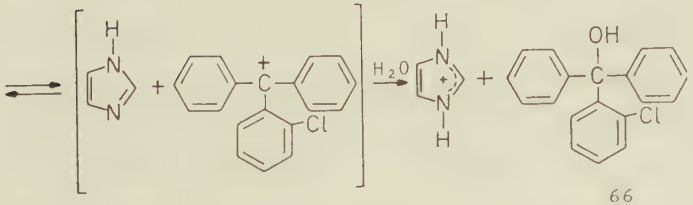


53 66

Das Clotrimazol 67 zeigt dieses Verhalten gegenüber Säuren [25].



67 68

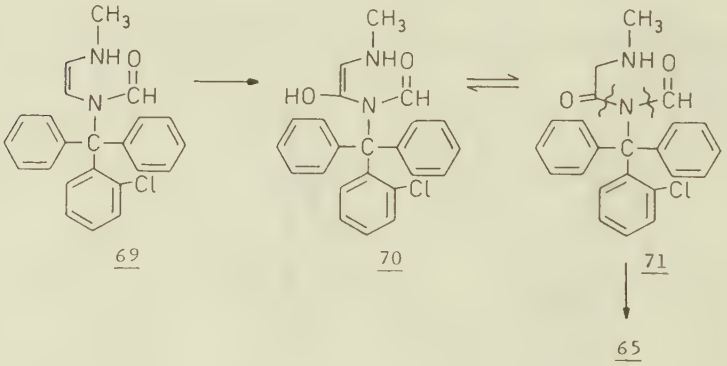


66

Bei der protonierten Base 68 liegen vergleichbare strukturelle Voraussetzungen vor wie bei 21, so daß die Hydrolyse von 21 einen analogen Verlauf nehmen dürfte.

Damit war klar, daß es sich bei 65 um ein Oxidationsprodukt handeln mußte, für dessen Entstehung verschiedene Möglichkeiten in Frage kommen.

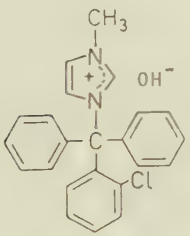
Liegt 21 in alkalischer Lösung wenigstens teilweise in der ringoffenen Form 69 vor, so wäre eine Oxidation an der Enaminstruktur denkbar, die über 70 und dessen Tautomeres 71 durch Hydrolyse zu 65 führt.



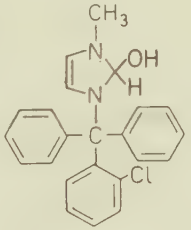
Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da es nicht gelang, das Formamid 69 nachzuweisen. Ether- oder Benzol-Extrakte aus natronalkalischen Lösungen von 21 bis zu 20proz. NaOH bei Raumtemperatur sind leer und nach Extraktion mit Methylenchlorid läßt sich nur das unveränderte Ausgangsmaterial isolieren.

Versetzt man eine methanolische Lösung von 21 mit einer

Suspension von neutral gewaschenem, feuchtem, frisch gefälltem Silberoxid in Methanol und trennt vom ausgeschiedenen Silberiodid ab, so erhält man ein iodidfreies, alkalisch reagierendes Filtrat, das nach dem Eindampfen i. Vak. und Trocknen über Phosphor (V)-oxid ein weißes Pulver liefert, das aus Methanol/Ether umkristallisiert wurde. Diese Substanz löst sich schwer in Wasser mit alkalischer Reaktion und liefert ^{1}H-NMR-Spektren (in DMSO-d_6, $CDCl_3$ und CD_3OD), die mit denen von 21 identisch sind, so daß es sich hierbei um das Imidazoliumhydroxid 72 handelt.



72

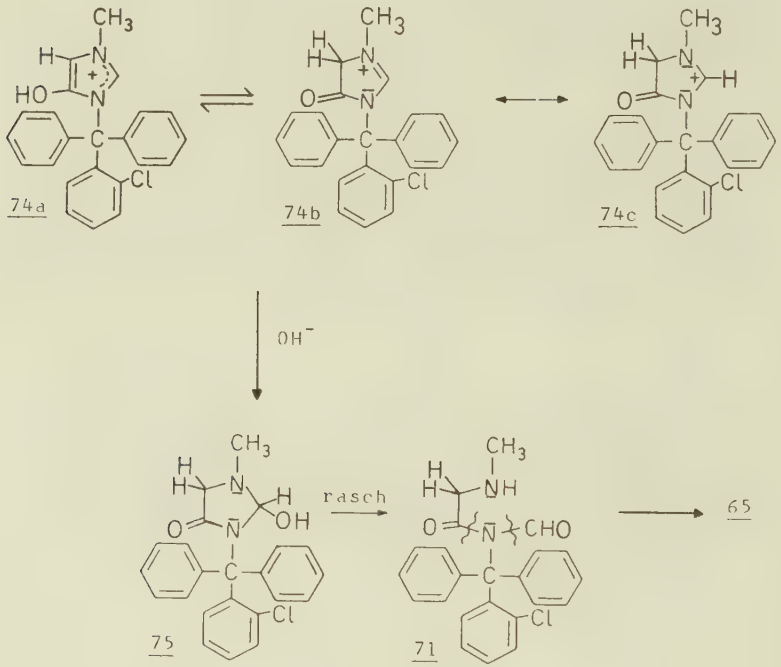


73

Die Existenz einer Pseudobase 73 ist demnach ebenfalls auszuschließen, was auch das Ausbleiben einer Imidazolonbildung erklären würde.

So erscheint eine alternative Erklärung für die Bildung von 65 plausibler, wobei unter den extremen Reaktionsbedingungen die Oxidation an der intakten Imidazoliumstruktur unter Bildung von 74 erfolgt, welches im Gegensatz zu 21 ein OH^--Ion zur Pseudobase 75 addieren kann, da N-1 in 74b Bestandteil

eines tertiären Amids ist, so daß die C-2-Carbeniumstruktur in 74c begünstigt wird.



Durch Ringöffnung von 75 gebildetes 71 könnte wie bereits erwähnt zu 65 führen.

4.2. Die Oxidation von 4-substituierten 1,3-Dimethyl-imidazoliumsalzen

Der Einfluß von Substituenten in 4-Position mit unterschiedlichen induktiven und mesomeren Effekten wurde an drei Modellsubstanzen (24-26) überprüft.
Tabelle 7 faßt die Produkte und Ausbeuten zusammen.

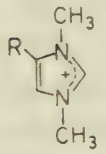
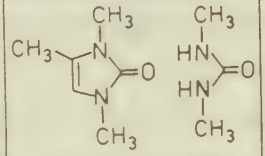
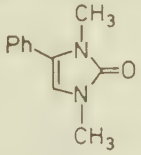
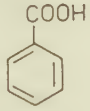


Tabelle 7

R	"normal"	"invers"
CH_3 24	 76 (0,4%) 47 (0,3%)	Zersetzung
Ph 25	Keine definierten Produkte	 77 (1%)  5%
NO_2 26	Keine definierten Produkte	

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, wird der Verlauf der Oxidation durch die vorgenommene Substitution in 4-Stellung ungünstig beeinflußt.

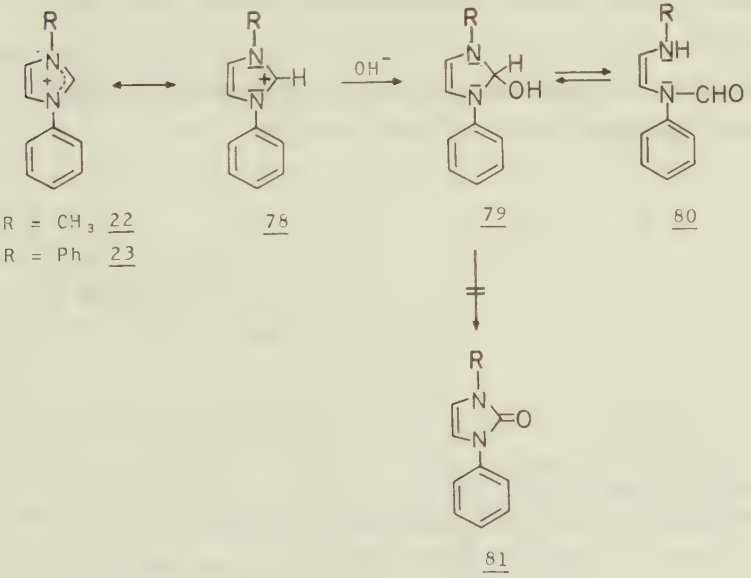
Bei Verbindung 24 wäre der +I-Effekt des zusätzlichen Methylsubstituenten in 4-Stellung eine Erklärung für die schlechtere Ausbeute gegenüber der unsubstituierten Verbindung, da die Elektronendichte am C-2 durch die Methylgruppe erhöht wird, was die Ausbildung einer Pseudobase weiter erschwert.

Der 4-Phenylsubstituent begünstigt offensichtlich die Oxidation an C-4 und C-5, so daß hauptsächlich Benzoesäure als stabiles Endprodukt der Oxidation isoliert werden kann. Die Tatsache, daß hier kein Dimethylharnstoff nachgewiesen werden konnte, spricht neben der relativ geringen Menge an Imidazolon 77 dafür, daß das Gleichgewicht zwischen Pseudobase und dem entsprechenden ringoffenen Formamid weitgehend zugunsten des letzteren verschoben ist.

Beim 4-Nitroimidazoliumsalz 26 kommt es zu einer völligen Zersetzung, so daß weder das Ausgangsmaterial noch ein definiertes Reaktionsprodukt nachgewiesen werden konnten.

4.3. Der Einfluß von N-Phenylsubstituenten auf die Decker-Oxidation von quartären Imidazoliumsalzen

Aus den bisherigen Befunden konnte abgeleitet werden, daß eine Imidazolonbildung nur dann zu erwarten ist, wenn geeignete Substituenten - vor allem an den Stickstoffatomen der Imidazoliumstruktur - für eine ausreichende Elektrophilie an C-2 und damit für die Möglichkeit einer Pseudobasenbildung in alkalischer Lösung sorgen. Durch Einführung eines N-Phenylsubstituenten sollte daher die Donorpotenz des Imidazol-Stickstoffs abgeschwächt werden, was allerdings gleichzeitig die Gefahr einer verstärkten Ringöffnung unter Ausbildung des Formamids 80 einschließen würde.



R = CH_3 22
R = Ph 23

78 79 80

81

Zudem ist aus der Literatur [28] bekannt, daß auch die Acidität an C-2 durch Einführung eines N-Phenylrestes deutlich erhöht wird, so daß es bei 22 bereits in D_2O ohne Zusatz von NaOD zu einem H/D-Austausch an C-2 bei der Aufnahme des ^{1}H-NMR-Spektrums kommt.

Aus diesem Grunde wurden die Imidazoliumsalze 22 und 23 der Decker-Oxidation unterworfen. Sowohl unter "normalen" Bedingungen als auch nach Verminderung der Alkalikonzentration bis auf ein Prozent konnten keine definierten Reaktionsprodukte identifiziert werden, wobei sich die eingesetzten Salze schon nach kurzer Zeit unter intensiver Verfärbung zersetzt hatten.

Daraus kann geschlossen werden, daß es über eine Zwischenstufe 79 sehr schnell zur Ringöffnung kommt, wobei das Gleichgewicht weitestgehend auf der Seite von 80 liegt, das jedoch durch Hydrolyse über das vinyloge Phenylhydrazin durch Oxidation weiter abgebaut wird.

---

28) B.K.M. Chan, N.-H. Chang und M.R. Grimmet, Aust. J. Chem. 30, 2005 (1977)

5. Die Decker-Oxidation der quartären Benzimidazoliumsalze

5.1. Darstellung der Ausgangsverbindungen

Die Darstellung der 2-substituierten Benzimidazole erfolgte durch Umsetzung von 1,2-Phenylendiamin (81) mit der entsprechenden Carbonsäure.
Die Methode nach Phillips [29] bewährte sich dabei am besten. Hierbei werden die beiden Ausgangsverbindungen in siedender 4N-HCl cyclisiert.

81

	82	83	84	85	86	87
R =	Et	i-Pr	t-Bu	CH_2OH	CH-CH_3 (OH)	CH-Ph (OH)

	88	89
R =	CH_2-Ph	CH-Ph (CH_3)

Da nach diesem Verfahren die Ausbeute an 2-Benzylbenzimidazol (88) zu gering war, wurde 81 in diesem Fall mit Phenylessigsäure in siedendem Phosphoroxychlorid erhitzt oder

29) M.A. Phillips, J. Chem. Soc. 1928, 2393

beide Komponenten bei 140°C nach einer Vorschrift von Wagner und Millet [30] geschmolzen.

Die Benzimidazole wurden in ethanolischer Kalilauge mit Methyliodid bei Raumtemperatur am sekundären Stickstoff methyliert [31] und anschließend mit Methyliodid in einem geeigneten Lösungsmittel unter Rückflußkühlung quaternisiert.

Bei den Benzimidazolbasen 84 und 89, die einen raumerfüllenden 2-Substituenten tragen, versagt Methyliodid als Alkylierungsmittel schon in der ersten Stufe. Hier wurden die Basen in wasserfreiem Dioxan mit Natriumhydrid und Fluorsulfonsäuremethylester zu den N-Methylderivaten umgesetzt und anschließend im gleichen Lösungsmittel unter Zusatz von einem weiteren Äquivalent des Esters bei 100°C quaternisiert.

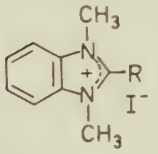
---

30) E.C. WAGNER und W.H. MILLET, Benzimidazole, in Organic Syntheses, Coll. Vol. II. S. 65, J. Wiley New York 1943

31) A.F. POZHARSKII und A.M. SIMONOV, J. Gen. Chem. USSR 33, 172 (1963)

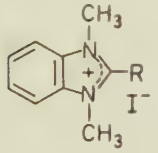
5.1.1. Potentielle Zwischenstufen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus

Als potentielle Zwischenstufen bei einer oxidativen Eliminierung der 2-Alkylsubstituenten wurden die folgenden 2-α-hydroxyalkylierten Benzimidazoliumiodide synthetisiert:



R =	CH_2OH	90
R =	$CH(OH)-CH_3$	91
R =	$CH(OH)-Ph$	92

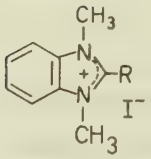
Um weiterhin auszuschließen, daß es bei der Oxidation der Salze 90-92 zu einem Angriff des Hexacyanoferrat(III) an der α-Hydroxygruppe des Substituenten kommt, wurde diese methyliert. Die Oxidationsprodukte der Salze 93-95 sollten dann mit denen der oben aufgeführten verglichen werden.



R =	CH_2OCH_3	93
R =	$CH(OCH_3)-CH_3$	94
R =	$CH(OCH_3)-Ph$	95

Als weitere mögliche Zwischenstufe auf dem Weg der oxidativen Eliminierung kommen in Analogie zu den entsprechenden Pyridiniumverbindungen die 2-acylierten Benzimidazoliumsalze

96-98 in Betracht.



R = CHO	96
R = $COCH_3$	97
R = CO-Ph	98

Diese Salze lassen sich jedoch nur unter strengem Ausschluß von Feuchtigkeit darstellen. Glowczyk und Serafin [32] erhielten sie durch Quaternisierung der Basen in absolutem Nitrobenzol und stellten fest, daß sie bereits in wäßriger Lösung den 2-Substituenten als Carbonsäure abspalten. In alkalischem Medium erfolgt dieser Zerfall spontan. Ihr Verhalten steht somit im Einklang mit den Befunden von Weber [3] über die alkalikatalysierte Spaltung von 2-Acylpyridiniumsalzen. Eine weitere Untersuchung erübrigte sich daher.

---

32) J. Glowczyk und B. Serafin,
Pol. J. Chem. 52, 1467 (1978)

5.2. Die Decker-Oxidation von in 2-Stellung unsubstituierten quartären Benzimidazoliumsalzen

5.2.1. Die Oxidation von 1,3-Dimethylbenzimidazoliumiodid (27)

Bei der "normalen" Oxidation von 27 fiel auf, daß das Oxidationsmittel beim Zutropfen rasch entfärbt wurde. Dies stand im Gegensatz zu den Beobachtungen in der Reihe der nicht benzannellierten Imidazoliumsalze, wo es zu keiner farblichen Veränderung der Ansätze kam. Es ließ auf eine schnellere Umsetzung schließen. Tatsächlich war bereits nach einer Stunde der größte Teil des Oxidationsmittels verbraucht. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion abgebrochen und der Ansatz aufgearbeitet. Man erhielt ein einheitliches Produkt in 80proz. Ausbeute, das aus Petrolether in langen, weißen Nadeln kristallisierte und im Schmelzpunkt mit dem von Cumper [33] beschriebenen 1,3-Dimethylbenzimidazol-2-on (99) übereinstimmte.

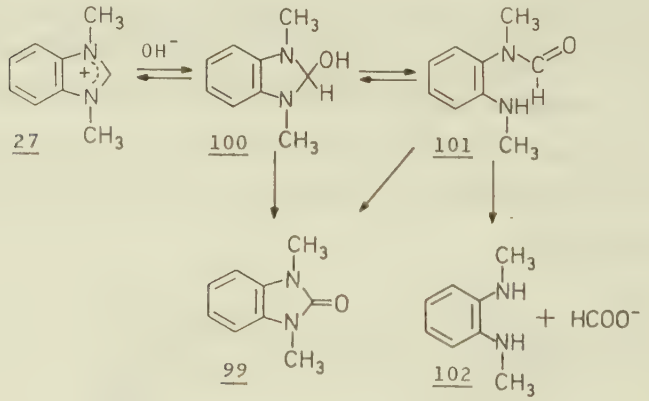
27 99

33) C.W.N. Cumper und G.D. Pickering, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 14, 2045 (1972)

Das IR-Spektrum zeigt eine ausgeprägte Carbonylschwingung bei 1700 cm $^{-1}$, die für ein cyclisches Harnstoffderivat in einem Fünfring zu erwarten ist [34]. Im ^{1}H-NMR-Spektrum findet man nur ein Singulett bei 3,40 ppm für die beiden N-Methylgruppen sowie ein Multiplett bei 7,05 ppm für vier aromatische Protonen.

5.2.2. Einwirkung von Natronlauge auf 27

In alkalischer Lösung bildet 27, wie bereits von Fischer [35] beschrieben, ein Gleichgewicht zwischen Salz, Pseudobase 100 und ringoffener Form 101 aus. Bei längerer Einwirkung von



34) D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 1979

35) O. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 938 (1901)

Alkali zersetzt sich 101 zu N,N'-Dimethyl-1,2-phenylendiamin (102) und Formiat.

Dabei glaubte Fischer [35], die Pseudobase isoliert zu haben. Dies war jedoch schon 1949 von Smith und Mitarbeitern [36] angezweifelt worden. Diese hatten mit Hilfe der IR-Spektroskopie belegt, daß es sich bei den bis dahin für Pseudobasen gehaltenen Derivaten 2-substituierter Benzimidazoliumsalze um die ringoffenen Isomere handelt.

Anhand der ^{1}H-NMR-Spektroskopie konnte dies nun weiter untermauert werden.

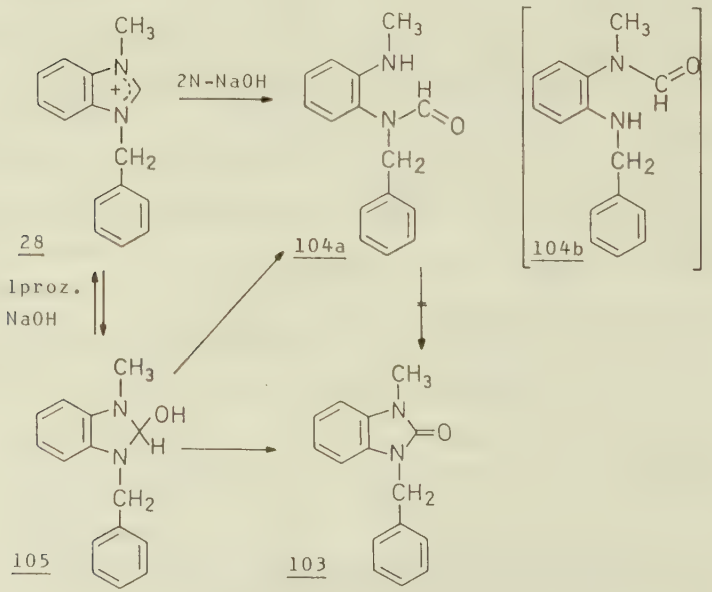
Beim Behandeln von 27 mit Natronlauge unter Eiskühlung läßt sich mit Ether eine Verbindung isolieren, die im Schmelzpunkt mit dem von Fischer beschriebenen Produkt übereinstimmt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum in DMSO-d_6 zeigt zwei Singuletts für die rotameren Formen der Formylgruppe bei 8,17 und 7,98 ppm. Auch die übrigen Signale beweisen eindeutig das Vorliegen der Struktur 101. Beim Verdünnen mit D_2O bleibt das Spektrum unverändert. Ein Gleichgewicht zwischen 101 und 100 läßt sich somit spektroskopisch nicht nachweisen. Dennoch muß es unter den Reaktionsbedingungen eintreten, da aus 101 durch Decker-Oxidation quantitativ 99 entsteht, was als indirekter Beweis für das Auftreten einer Pseudobase gewertet werden kann.

---

36) C.W. Smith, R.S. Rasmussen und S.A. Ballard, J. Am. Chem. Soc. 71, 1082 (1949)

5.2.3. Die Oxidation von 1-Benzyl-3-methylbenzimidazoliumbromid (28)

Nach der "normalen" Decker-Oxidation von 28 ließ sich ein einheitliches Produkt isolieren, bei dem es sich jedoch nicht um das erwartete Benzimidazolon 103 handelte.
Im IR-Spektrum der Substanz in KBr liegt eine Carbonyl-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1}, während das Benzimidazolon 103 bei deutlich höherer Wellenzahl absorbieren müßte. Auch das ^{1}H-NMR-Spektrum steht im Widerspruch zur Struktur 103 und weist das Reaktionsprodukt als Formamid 104a aus, das auch



bei der Behandlung von 28 mit 2N-NaOH ohne Oxidationsmittel als einziges Reaktionsprodukt entsteht.
Die Entscheidung zwischen den beiden möglichen alternativen Strukturen 104a und 104b ließ sich mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrums treffen.

Abbildung 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 104a in $CDCl_3$ (60 MHz)

Ein austauschbares Multiplett bei 3,80 ppm für ein stickstoffgebundenes Proton und ein Dublett bei 2,70 ppm, das nach D_2O-Austausch zum Singulett wird und der N-Methylgruppe zugeordnet werden kann, beweisen eindeutig die Struktur 104a. Durch Ansäuern erhält man aus 104a das Salz 28 zurück. Gegenüber natronalkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung erwies sich die Verbindung unabhängig von der NaOH-Konzentration

als stabil. Sie ließ sich aus dem Oxidationsansatz unverändert zurückgewinnen.

Im Gegensatz zu 27 beobachtet man beim entsprechenden N-Benzylderivat 28 eine deutlich stärkere Tendenz zur Ringöffnung in alkalischer Lösung, die zur Bildung von 104a führt. Dieses Formamid steht unter den alkalischen Reaktionsbedingungen jedoch nicht mehr im Gleichgewicht mit der Pseudobase 105, so daß keine Dehydrierung zu 103 erfolgen kann.

Senkt man dagegen die NaOH-Konzentration auf ein Prozent, erhält man bei der Oxidation von 28 das Benzimidazolon 103 in quantitativer Ausbeute. Hierbei kommt es offensichtlich zur Ausbildung eines Gleichgewichts zwischen 28 und 105, ohne daß eine nennenswerte Ringöffnung eintritt, so daß die Pseudobase durch Dehydrierung mittels Hexacyanoferrat(III) als Benzimidazolon 103 entzogen werden kann.

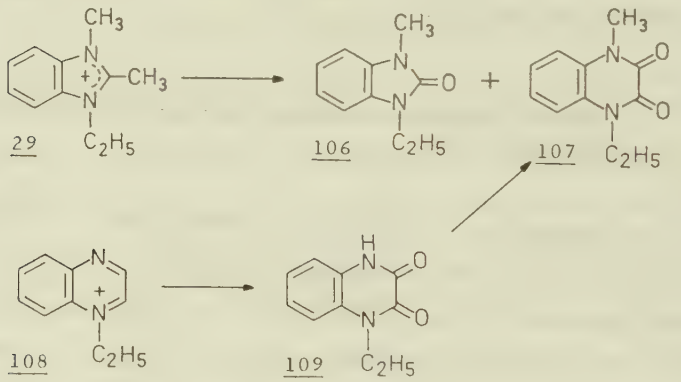
5.3. Die Decker-Oxidation 2-alkylsubstituierter Benzimidazoliumsalze

Mit den quartären Benzimidazoliumsalzen waren geeignete Modellsubstanzen für die Decker-Oxidation gefunden worden, so daß an dieser Azoliumstruktur auch der Einfluß einer Alkylsubstitution in 2-Stellung auf den Reaktionsverlauf näher untersucht werden konnte.

5.3.1. Die Oxidation von 1-Ethyl-2,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (29)

Bei der Oxidation von 29 kam es in Abhängigkeit von der Menge und der Zugabegeschwindigkeit des Oxidationsmittels zu einem unterschiedlichen Reaktionsverlauf. Langsame Zugabe führt zur Ausbildung radikalischer Zwischenstufen an der 2-Methylgruppe, die bei mangelnder Hexacyanoferrat(III)-Konzentration nicht mehr weiteroxidiert werden können. Es bilden sich Dimere bzw. Polymere aus, bei denen die Benzimidazoliumstruktur noch erhalten ist. Das erklärt die starke Zersetzung und die geringe Menge an isolierbaren Produkten, die bei diesem Verfahren unter Einsatz von vier Äquivalenten Hexacyanoferrat(III) auftrat. Auch die doppelte Menge des Oxidationsmittels wurde völlig verbraucht, ohne daß dabei eine nennenswerte Änderung eintrat.
Gibt man dagegen einen Überschuß an Hexacyanoferrat(III) (16 Äquivalente) auf einmal zu der gekühlten Vorlage von 29

in 2N-NaOH, wird die Tendenz zur Polymerisatbildung deutlich zurückgedrängt. Es erfolgt eine nahezu quantitative Umsetzung zu zwei Produkten, die sc getrennt werden konnten. Das Hauptprodukt wurde als 1-Ethyl-3-methylbenzimidazol-2-on (106) identifiziert. Der Siedepunkt des farblosen Öls stimmte mit dem von Eltsov [37] angegebenen Wert überein. Die spektralen Daten bestätigten die Struktur.



Das in geringer Menge von ca. ein Prozent auftretende Nebenprodukt 107 zeigte im ^{1}H-NMR-Spektrum die gleichen Signale wie Verbindung 106, die jedoch für die N-Methyl- bzw. N-Methylengruppe um etwa 0,2 ppm zu tieferem Feld verschoben waren. Die gegenüber 106 um 28 Einheiten höhere Molmasse und eine sehr breite, nicht aufgelöste Carbonylbande im IR-Spektrum ließen darauf schließen, daß das Molekül eine zweite Carbonylfunktion enthielt. Die daraus abgeleitete Struktur

37) A.V. Eltsov, K.M. Krivozheiko und M.B. Kolesova, Zh. Org. Khim. 3, 1518 (1967)

eines Chinoxalin-2,3-dions 107 könnte aus 29 unter Ringerweiterung unter Einbeziehung des 2-Methylsubstituenten entstanden sein.
Um diese Annahme zu bestätigen, wurde 107 auf unabhängigem Wege dargestellt. Versetzt man 1-Ethylchinoxaliniumiodid 108 mit vier Äquivalenten Hexacyanoferrat(III) in 2N-NaOH, so erfolgt sowohl in 2- als auch in 3-Stellung des Chinoxalinrings eine Oxidation zu Verbindung 109. Anschließende Methylierung ergab 107. Mit Hilfe dieser Vergleichssubstanz konnte für das Nebenprodukt die Struktur 107 endgültig sichergestellt werden.

5.3.2. Reaktionsmechanismus bei der Oxidation von 29

Bezüglich der Bildung von 106 müßte es in Analogie zu dem auf Seite 5 für 2-substituierte Pyridiniumsalze beschriebenen Eliminierungsweg B bei der Oxidation des Benzimidazoliumsalzes 29 zu einer Abspaltung der 2-Methylgruppe als Ameisensäure kommen.
Der Nachweis der Ameisensäure [38)] wurde aus dem Destillat des angesäuerten Reaktionsansatzes zwar erbracht, doch fiel die Probe deutlich schwächer aus, als es der Umsetzungsrate von 29 entsprach. Fügt man dem Ansatz von vornherein eine dem Benzimidazolon 106 äquivalente Menge Ameisensäure hinzu,

---

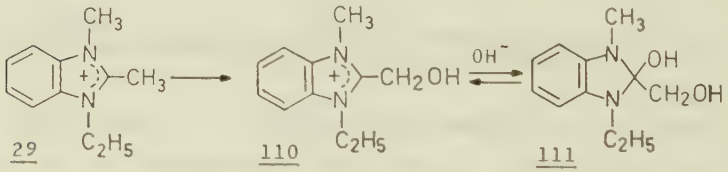
38) Deutsches Arzneibuch, 7. Auflage 1968, S. 313

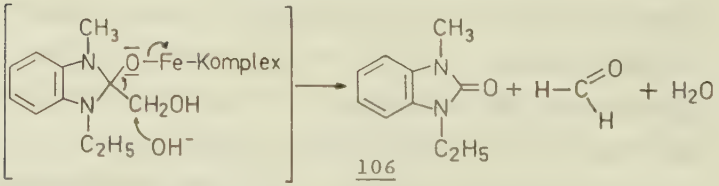
so findet man praktisch nur den zugesetzten Anteil wieder. Dem Eliminierungsweg B kann demnach - wenn überhaupt - nur untergeordnete Bedeutung zukommen.

Daher stellte sich die Frage, in welcher Form die Methylgruppe außerdem eliminiert wird. Dazu wurde das Destillat auf Formaldehyd [39] und Methanol [40] untersucht. Letzteres konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Dagegen fiel der Nachweis von Formaldehyd deutlich positiv aus.

Offenbar wird die Methylgruppe über einen bisher nicht bekannten Eliminierungsmechanismus abgespalten.

Eine mögliche Erklärung für die Bildung von Formaldehyd wäre die Abspaltung des 2-Substituenten auf der Stufe des 2-hydroxymethylsubstituierten Salzes 110 gemäß dem Eliminierungs-





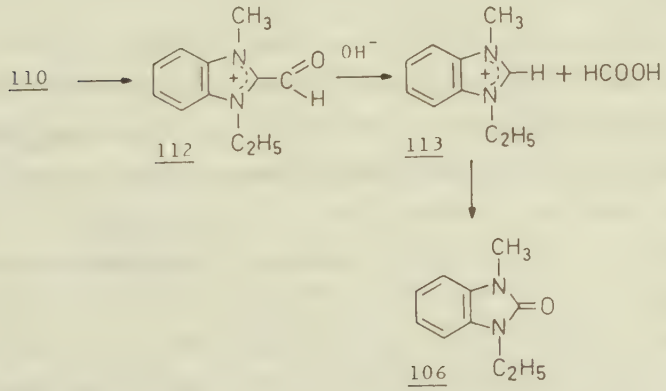
39) Deutsches Arzneibuch, 7. Auflage 1968, S. 532

40) K.H. Bauer und H. Moll, Die organische Analyse, 3. Auflage, Akademische Verlagsgesellschaft Leipzig 1954

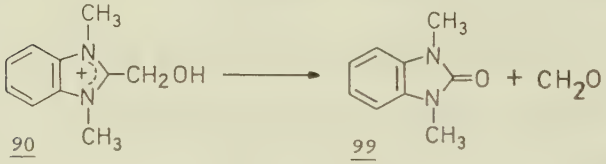
mechanismus D auf Seite 6.

Im ersten Schritt kommt es zur Oxidation der Methyl- zur Hydroxymethylgruppe. Anschließend bildet sich die Pseudobase 111, die von Hexacyanoferrat(III) angegriffen wird. Der Substituent wird unter gleichzeitiger Ausbildung der Benzimidazolonstruktur unter Aufnahme eines Hydroxidions als Formaldehyd-Hydrat eliminiert.

Ein Teil der als Zwischenstufe formulierten Verbindung 110 könnte dann zum 2-acylsubstituierten Salz 112 weiteroxidiert werden und nach dem bisher angenommenen Eliminierungsmechanismus B durch alkaliinduzierte Abspaltung des Acylrestes Ameisensäure liefern, so daß das als Zwischenstufe auftretende Azoliumsalz 113 anschließend zum Benzimidazolon 106 weitereagieren kann.



Um diese Hypothese zu bestätigen, wurde 2-Hydroxymethyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (90) unter den gleichen Bedingungen wie 29 der Decker-Oxidation unterworfen. Hier kam es zu einer sehr schnellen und quantitativen Umsetzung zu 99 und Formaldehyd. Die Anwesenheit von Ameisensäure im Ansatz konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden.



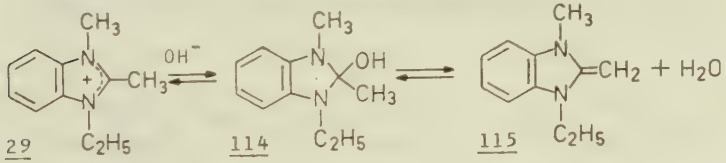
Diese Befunde bestätigen zwar den vorgeschlagenen Reaktionsverlauf für die Bildung des Formaldehyds, bedeuten jedoch, daß der von Weber [3] angenommene Mechanismus B für die Eliminierung von Alkylsubstituenten mit primärem α-C-Atom in 2-Stellung von N-Methylpyridiniumsalzen nicht auf entsprechende Benzimidazoliumsalze übertragbar ist.

Da bei der Oxidation des 2-hydroxymethylsubstitutierten Benzimidazoliumsalzes 90 die Bildung von Ameisensäure ausgeschlossen worden war, mußte für deren Entstehung bei der Reaktion von 29 ein weiterer Mechanismus verantwortlich sein, zumal es sich dabei nicht um ein Folgeprodukt aus der Weiteroxidation von primär gebildetem Formaldehyd handeln konnte.

Außerdem wird die Bildung des Nebenproduktes 107, das aus den Decker-Ansätzen von 29 isoliert werden konnte, damit noch nicht verständlich.

Die Acidität einer 2-Methylgruppe am Benzimidazol ist vergleichbar mit der von Methylketonen, α-Picolin oder Chinaldin [19]. 2-Methylbenzimidazol läßt sich z.B. mit aromatischen Aldehyden über eine Aldolkondensation zu den 2-Vinylbenzimidazolverbindungen umsetzen [41/42].

Die Acidität des 2-Methylsubstituenten wird durch die Quaternisierung des Benzimidazolrings noch verstärkt. In wäßrig-alkalischem Medium ist deshalb ein Gleichgewicht zwischen dem Amidiniumion 29, der Pseudobase 114 und der Anhydrobase 115 möglich, wie es bereits von Decker [43] auch für 2-alkylierte quartäre Pyridiniumsalze formuliert wurde.



Darüber hinaus ist bekannt [44], daß N,N,N',N'-tetrasubstituierte Amidiniumsalze mit mindestens einem freien Wasserstoffatom am α-Kohlenstoff in Natronlauge unter Abspaltung

---

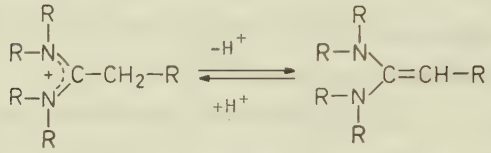
41) E. Bamberger und B. Berle, Justus Liebigs Ann. Chem. 273, 315 (1893)

42) W.R. Sullivan, J. Med. Chem. 13, 784 (1970)

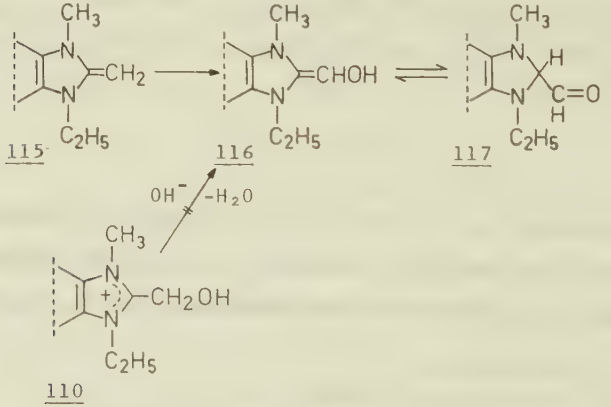
43) H. Decker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 38, 2496 (1905)

44) C. Jutz und H. Amschler, Chem. Ber. 96, 2100 (1963)

eines Protons Ketenaminale bilden, deren Strukturelement sich in 115 wiederfindet.



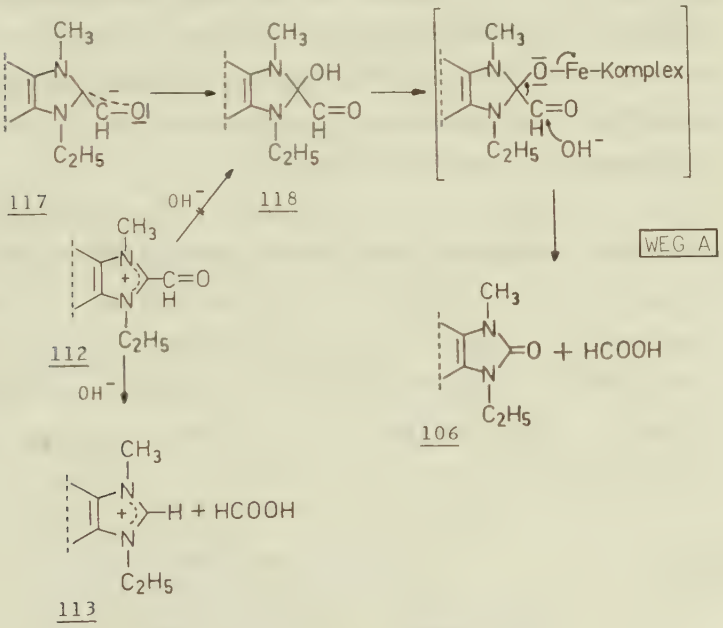
Ketenaminale sind als Enamine sehr reaktionsfähig. Beispielsweise ist das Wasserstoffatom der Methylengruppe leicht einer elektrophilen Substitution zugänglich. So ist auch eine Oxidation des α-Kohlenstoffs zum Carbinol denkbar. Das auf diese Weise aus 115 entstandene Enolamin 116 steht im tautomeren Gleichgewicht mit der Aldehydform 117.



Verbindung 116 stellt zwar formal die Anhydrobase von 110 dar. Die Bildung einer Anhydrobase aus 110 muß unter den Reaktionsbedingungen jedoch ausgeschlossen werden, da sich

sonst bei der Decker-Oxidation dieser Verbindung ebenfalls Ameisensäure bilden müßte, was im Analogieschluß zu der Reaktion von 90 nicht gegeben ist.

Die weitere Oxidation der CH-aciden Struktur 117 [45] führt zum "Carbinolamin" 118, formal identisch mit der Pseudobase des 2-Formylbenzimidazoliumsalzes 112, das sich allerdings nicht aus diesem Substrat in alkalischer Lösung ausbildet, da es hierbei zur alkaliinduzierten Abspaltung von Ameisensäure und zur Bildung von 113 kommt [32].

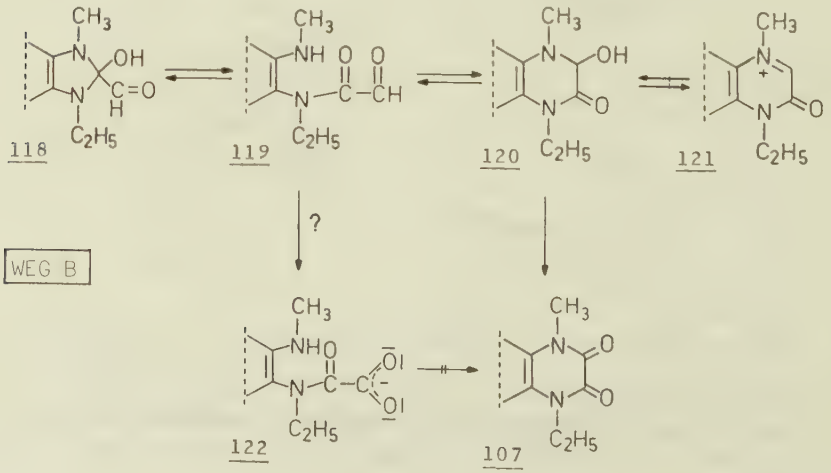


45) H. KROPF in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Bd. VI/1a/1, S. 76ff. Thieme Verlag Stuttgart 1979

Die auf dem geschilderten Weg durch zweifache Oxidation aus 115 entstandene Pseudobase 118 kann auf zwei Wegen weiterreagieren. Hexacyanoferrat(III)-spezifische Oxidation entsprechend dem Vorschlag von Abramovitch [10] (WEG A) führt zum Benzimidazolon 106. Simultan mit der Ausbildung dieser Struktur wird der Formylrest unter Aufnahme eines Hydroxidions als Ameisensäure eliminiert.

Hierin liegt ein weiterer Unterschied zu dem früher für analoge Pyridiniumsalze formulierten Mechanismus [3] der Eliminierung einer 2-Methylgruppe bei der Decker-Oxidation. Die Bildung der Ameisensäure ist demnach nicht auf eine nur alkalikatalysierte Abspaltung eines während der Oxidation gebildeten Formylsubstituenten aus 112 zurückzuführen, so daß diese Zwischenstufe auszuschließen ist.

Ein zweiter WEG B führt über mehrere Zwischenstufen zum



Chinoxalin-2,3-dion 107. Dabei öffnet die Pseudobase 118 zunächst den Ring zum Glyoxylsäureamid 119. Erneuter Ringschluß führt unter Ringerweiterung zum Carbinolamin 120, das auch als Pseudobase von 121 aufgefaßt werden kann. Die Oxidation von Chinoxaliniumsalzen zu Chinoxalindionen durch Hexacyanoferrat(III) ist plausibel und wurde auch von Gottlieb und Pfleiderer [46] für entsprechende Verbindungen beschrieben.

Eine Oxidation der ringoffenen Verbindung 119 würde nicht zum Endprodukt 107 führen. Das Auftreten von 122 läßt sich zwar nicht ausschließen. Ein Ringschluß von 122 zu 107 ist jedoch höchst unwahrscheinlich [47].

Die Bildung von Chinoxalinonen aus 2-substituierten quartären Benzimidazoliumsalzen ist in der Literatur bereits bekannt. Takamizawa und Mitarbeiter [48] untersuchten die Addukte von 1,3-Dimethyl-5-nitrobenzimidazoliumiodid mit Dialkylacylphosphonaten 123 und fanden, daß diese in der Lage sind, sowohl in neutraler wie auch in alkalischer Lösung unter dem Einfluß von DMSO Chinoxalinone zu bilden.

Dabei nahmen sie den folgenden Reaktionsverlauf an: Das Lösungsmittel DMSO soll gleichzeitig als Oxidationsmittel die-

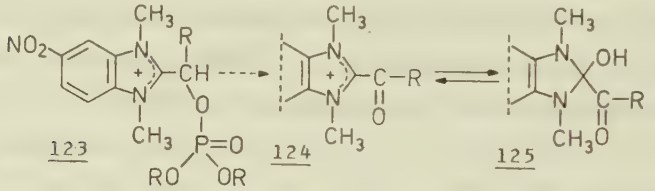
---

46) R. Gottlieb und W. Pfleiderer, Chem. Ber. 111, 1753 (1978)

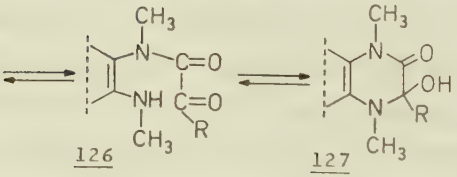
47) G.H. Westle, Dissertation Düsseldorf 1982

48) A. Takamizawa, Y. Hamashima, H. Sato und Y. Matsumoto, Chem. Pharm. Bull. 18, 1576 (1970)

nen und die oxidative Abspaltung eines Phosphatrestes bewirken, so daß das 2-acylierte Benzimidazoliumsalz 124 entsteht.



123 124 125



126 127

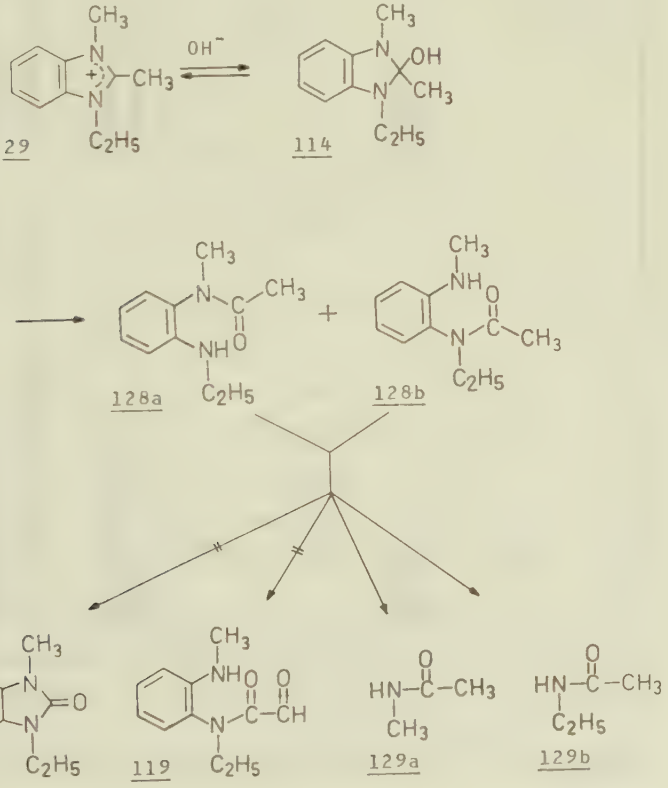
R = Ph

Die durch Aufnahme eines Hydroxidions gebildete Pseudobase 125 soll anschließend nach Ringöffnung zu 126 und erneutem Ringschluß zum isolierbaren 3-Hydroxychinoxalin-2-on 127 führen. Die Existenz des Zwischenproduktes 124 ist jedoch in Frage zu stellen, da dieses im alkalischen Milieu spontan den 2-Acylsubstituenten verliert [32] und keine Tendenz zur Ringexpansion zeigt.

Deshalb ist eher anzunehmen, daß eine Ringöffnung bereits vor Ausbildung der Acylstufe 124 erfolgt und sich erst dann durch Eliminierung des Phosphatrestes das erforderliche Zwischenprodukt 126 bildet.

In Bezug auf die Interpretation der Decker-Oxidation von 29 wäre für die Bildung von 107 theoretisch noch ein zweiter Weg denkbar, der über die Oxidation einer aus der Pseudobasenform 114 durch Ringöffnung gebildeten Acetamidstruktur 128a/b formuliert werden könnte.

Ein solcher Weg konnte durch die experimentellen Befunde jedoch ausgeschlossen werden.



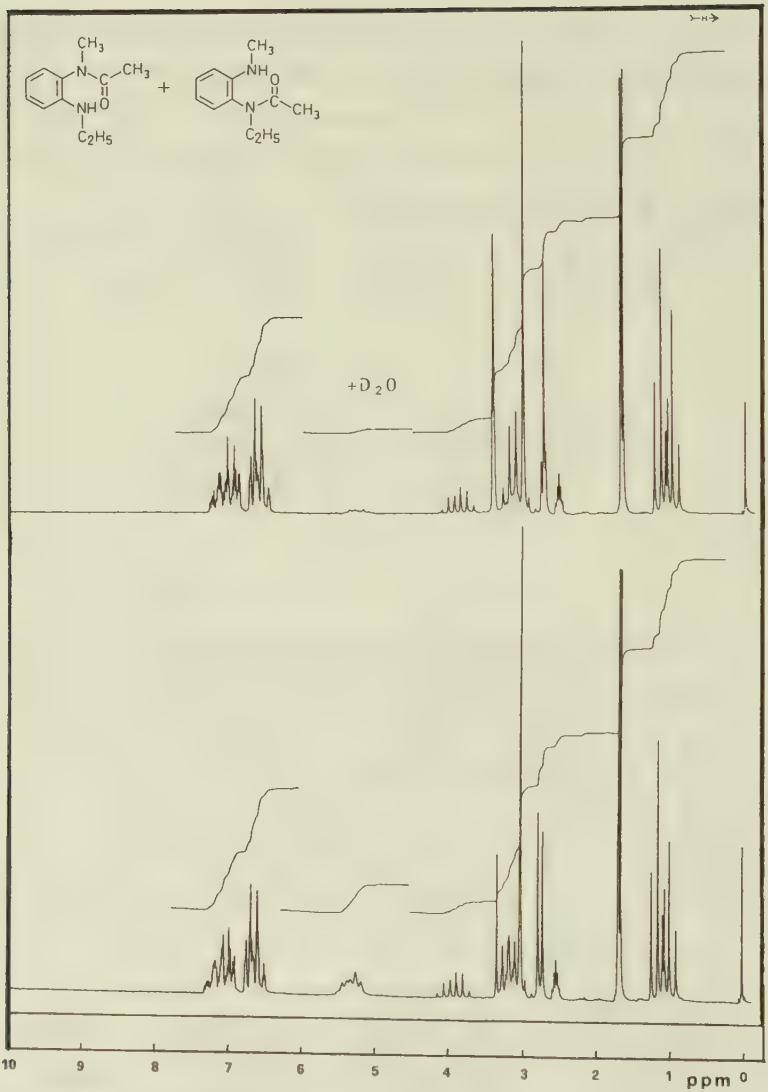


Abbildung 2: ^{1}H-NMR-Spektrum von 128a/b in DMSO-d_6 (80 MHz)

Versetzt man 29 mit 2N-NaOH, so erhält man nach einstündiger Reaktionszeit durch Ether-Extraktion geringe Mengen der isomeren Anilide 128a und 128b. Da sich das Substanzgemisch sowohl bei der Destillation als auch bei der SC zersetzte, war eine Trennung nicht möglich. Das ^{1}H-NMR-Spektrum erlaubt jedoch eine Identifizierung der beiden Produkte, bei denen 128a leicht überwiegt.

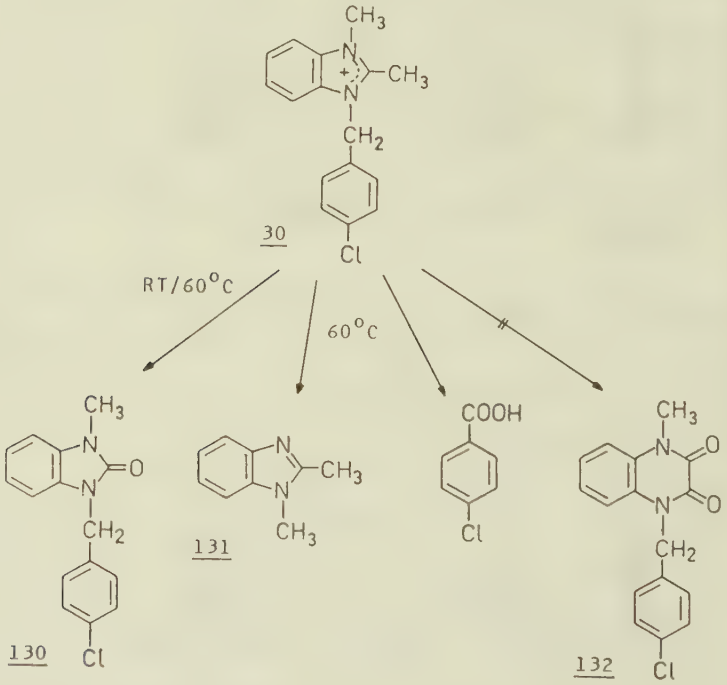
	N-CH_2-CH_3	N-CH_2-CH_3	N-CH_3	CO-CH_3
128a	3,12 m	1,13 t	2,99 s	1,66 s
128b	3,90 m	1,98 t	2,72 d J = 5 Hz	1,63 s

Tabelle 8: ^{1}H-NMR-Daten von 128a/b in DMSO-d_6

Behandelt man 128a und 128b mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung, so erhält man die beiden Acetamide 129a und 129b als einzige Reaktionsprodukte in quantitativer Ausbeute, womit sichergestellt war, daß eine Oxidation der Acetylpartialstruktur von 128a und 128b nicht erfolgt.
Gleichzeitig zeigt das Ausbleiben einer Benzimidazolonbildung (106) an, daß unter den Bedingungen der Decker-Oxidation kein Gleichgewicht zwischen 128a/b und 29 besteht, das über die Pseudobase 114 vermutet werden könnte.

5.3.3. Die Oxidation von 1-(4-Chlorbenzyl)-2,3-dimethyl-benzimidazoliumiodid (30) *

Bei der "normalen" Decker-Oxidation von 30 kam es zu einer starken Polymerisation. In der Neutralphase ließ sich zwar auf dem DC das Benzimidazolon 130 erkennen, das jedoch wegen der sehr geringen Menge nur schlecht von den Zersetzungsprodukten abgetrennt werden konnte. Senkung der NaOH-Konzentra-



* Der Firma Grünenthal, Stolberg, danke ich für die Überlassung von Chlormidazol-Substanz.

tion auf ein Prozent führte zu einer Verbesserung der Ausbeute, die aber mit 30% immer noch deutlich niedriger lag als bei der Oxidation von 29.

Weitere Ansätze wurden bei Raumtemperatur bzw. bei 60°C durchgeführt. Bei der erhöhten Temperatur kam es neben der Bildung von 130 auch zur oxidativen Abspaltung des 4-Chlorbenzylsubstituenten aus 30. Neben dem als Hauptprodukt entstandenen Benzimidazolon 130 ließen sich hier 1,2-Dimethylbenzimidazol (131) und 4-Chlorbenzoesäure nachweisen. Der nach dem auf Seite 31 beschriebenen Mechanismus primär entstehende 4-Chlorbenzaldehyd wurde nicht isoliert, da es unter den drastischen Reaktionsbedingungen offenbar zu einer schnellen Oxidation des Aldehyds kommt.

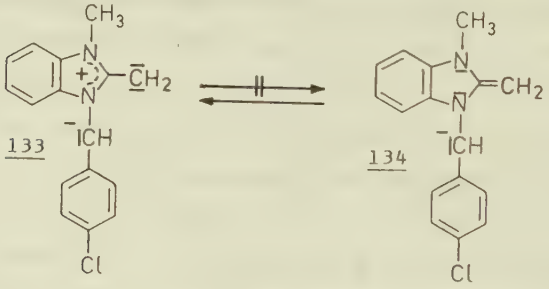
Ein durch Ringerweiterung entstandenes Chinoxalindion der Struktur 132 konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Nach der Einführung des 4-Chlorbenzylsubstituenten liegt neben der 2-Methylgruppe zusätzlich eine acide Methylengruppe vor. Diese beiden Zentren konkurrieren um das Oxidationsmittel, weshalb der Reaktionsverlauf uneinheitlicher und das Auftreten von Nebenprodukten begünstigt wird.

Als Eliminierungsprodukt des 2-Substituenten bei der Decker-Oxidation von 30 ließ sich nur Formaldehyd, nicht dagegen Ameisensäure nachweisen. Die Bildung des Benzimidazolons verläuft demnach ausschließlich über eine Oxidation der 2-Methyl- zur Hydroxymethylgruppe und anschließende Dehydrierung der Pseudobase unter simultaner Eliminierung des Substituenten entsprechend der Oxidation von 29 (Seite 60).

Diese Ergebnisse sind durch eine veränderte Gleichgewichtslage der aus 30 gegenüber 29 in alkalischer Lösung resultierenden Strukturen erklärbar.

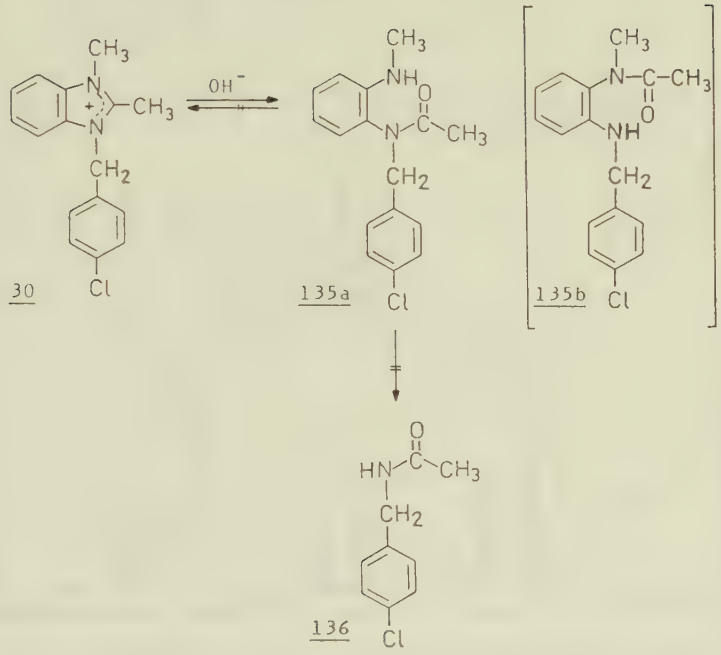
Bei der im Vergleich zu 29 durch Deprotonierung der Benzyl-Methylengruppe von 30 zusätzlich entstandenen Betainstruktur 133 erhöht sich die Elektronendichte an C-2, was die Ausbildung einer Anhydrobase 134 erschweren dürfte.



Damit scheidet die Möglichkeit zur Enaminoxidation aus, so daß weder Ameisensäure noch das Chinoxalindion 132 entstehen können, wodurch der für die Ringerweiterung vorgeschlagene Mechanismus erhärtet wird.

Auf der anderen Seite lassen sich alle identifizierten Reaktionsprodukte zwanglos über die Oxidation des Intermediats 133 erklären.

Bei längerer Behandlung von 30 mit 2N-NaOH kommt es über die entsprechende Pseudobase auch zur Ringöffnung. Von den denkbaren Amiden 135a und 135b entsteht ausschließlich 135a, was anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums sichergestellt wurde.



Für die N-Methylgruppe erscheint bei 2,69 ppm durch Kopplung mit dem stickstoffgebundenen Proton (3,60 ppm, q) ein Dublett, das nach D_2O-Austausch zum Singulett vereinfacht wird. Die beiden benzylischen Protonen sind erwartungsgemäß nicht äquivalent und ergeben ein AB-System mit der Kopplungskonstante $J_{|AB|}$ = 13,8 Hz.

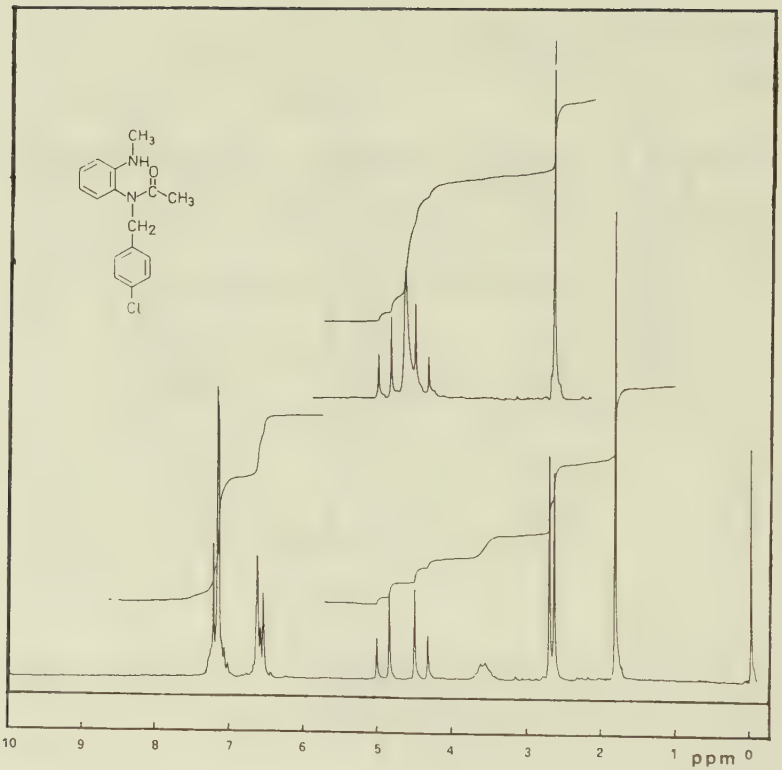
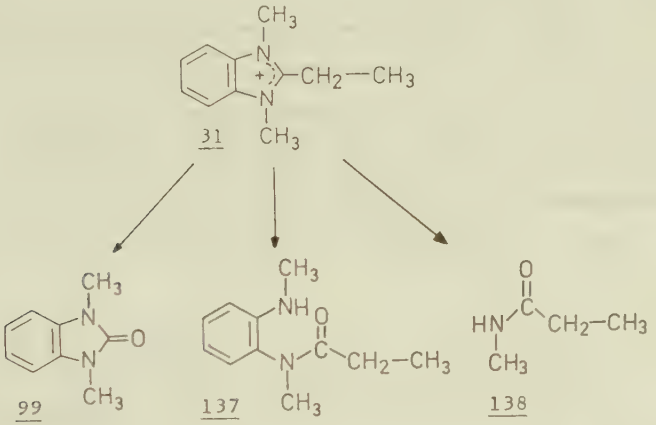


Abbildung 3: ^{1}H-NMR-Spektrum von 135a in $CDCl_3$ (80 MHz)

Das Hydrolyseprodukt 135a erweist sich bei der Decker-Oxidation als völlig stabil, so daß weder das Benzimidazolon 130 noch ein Abbauprodukt 136 nachgewiesen werden konnten. Damit läßt sich ein Gleichgewicht zwischen 135a und 30 unter den Bedingungen der Decker-Oxidation ausschließen.

5.3.4. Die Oxidation von 2-Ethyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (31)

Bei der Decker-Oxidation von 31 wurden folgende Produkte erhalten:



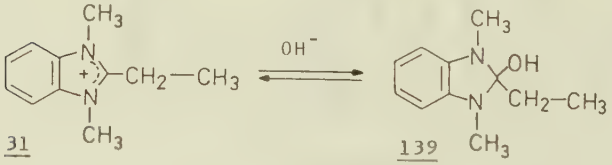
Das Benzimidazolon 99 entstand dabei nur in einer Ausbeute von 10%. Bei dem größten Teil des Salzes erfolgte Ringöffnung zum Amid 137. Um die Ringöffnung zurückzudrängen, wurde 31 in Wasser gelöst und das Oxidationsmittel in 2N-NaOH zugetropft. Eine Steigerung der Benzimidazolonausbeute konnte dadurch jedoch nicht erzielt werden.

Das sich hier in alkalischer Lösung ausbildende Gleichgewicht zwischen 31, der Pseudobase 139 und der ringoffenen Form 137 liegt hier offenbar fast völlig auf der Seite von 137, das von dem Oxidationsmittel unter Bildung von 138 angegriffen wird.

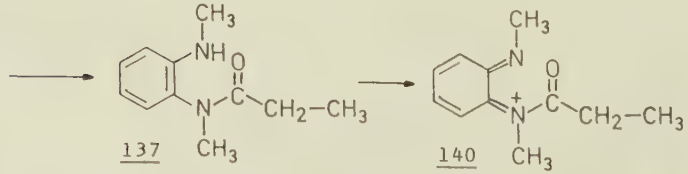
Eine solche Oxidation der ringoffenen Form war auch schon im Fall von 29 beobachtet worden.

Versetzt man 31 mit 2N-NaOH, isoliert das nach kurzer Zeit ausfallende Reaktionsprodukt 137 und setzt dies unter Dekker-Bedingungen um, so erhält man als einziges Reaktionsprodukt N-Methylpropionamid (138).

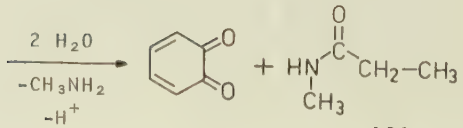
Das Ausbleiben einer Benzimidazolonbildung schließt zwar nicht aus, daß hier - ähnlich wie im Fall von 29 oder 30 - eine Pseudobase 139 im Gleichgewicht vorliegt, die jedoch kein geeignetes Substrat für alkalische Hexacyanoferrat(III)-lösung darstellt. Sicher ist allerdings, daß 137 nicht in der Lage ist, in alkalischem Milieu ein an der 2-α-Methylen-



31 139



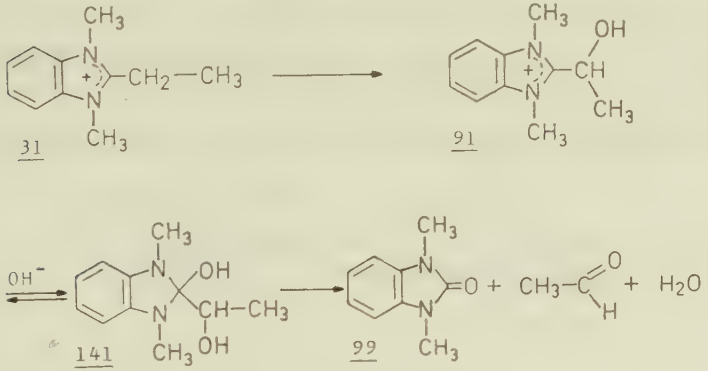
137 140



138

gruppe deprotoniertes Salz 31 zurückzuliefern.
Die Bildung des Amids läßt sich erklären mit der Oxidation des Phenylendiaminanteils in 137 zum o-Chinonimmoniumsalz 140, das in alkalischer Lösung sehr schnell hydrolysiert [49]. Das dabei entstehende o-Chinon ist eine wenig beständige Verbindung, die sich in Wasser sehr leicht zersetzt und daher im Reaktionsansatz nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Eliminierung des 2-Substituenten bei der Oxidation von 31 erfolgte ausschließlich als Acetaldehyd, der nach Simon-Awe [50/51] identifiziert wurde. Die Anwesenheit von Essigsäure ließ sich eindeutig ausschließen [52].



31 91 141 99

49) J. CASON, Org. Reactions 4, 305 (1948)

50) Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe 1978, S. 99

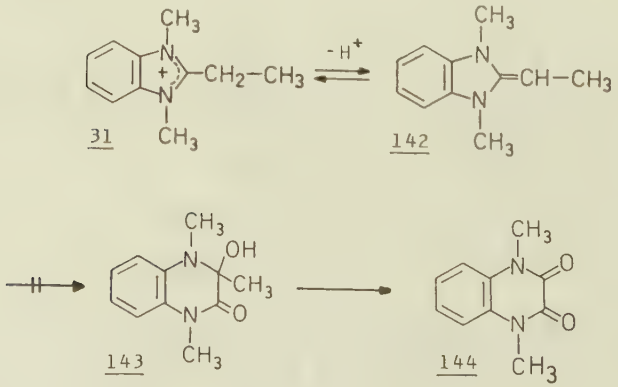
51) W. AWE und F. DEMELIUS,
Pharm. Zentralhalle Dtschl. 90, 73 (1951)

52) G. JANDER und H. BLASIUS, Lehrbuch der analytischen und anorganischen Chemie, 12. Auflage, S. 442,
S. Hirzel Verlag Stuttgart 1983

Wie bei den 2-methylsubstituierten Benzimidazoliumsalzen erfolgt auch hier die Oxidation am α-C-Atom des 2-Substituenten nur bis zur Stufe des Carbinols 91. An dieser Stelle bildet sich die Pseudobase 141 aus. Simultan zur Dehydrierung von 141 durch Hexacyanoferrat(III) erfolgt die Abspaltung des Substituenten als Aldehyd-Hydrat.

Zur Absicherung des Befundes wurde 91 direkt der Decker-Oxidation unterworfen. Es erfolgte innerhalb von zwei Stunden eine quantitative Umsetzung zum Benzimidazolon 99. Während der Nachweis von Acetaldehyd positiv ausfiel, konnte Essigsäure mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Im Unterschied zur 2-methylsubstituierten Verbindung 29 findet sich im Fall von 31 kein Hinweis auf die Oxidation einer im Gleichgewicht eventuell vorliegenden Anhydrobase 142, sonst müßten sowohl Essigsäure als auch die Chinoxalinderivate 143 und/oder 144 als Reaktionsprodukte nachweisbar sein.

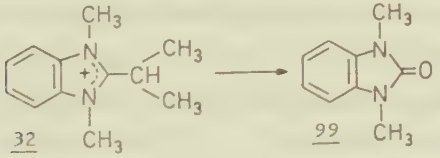


31 142 143 144

Dennoch läßt sich das Auftreten einer Anhydrobase 142 nicht gänzlich ausschließen, da die Oxidation des α-Kohlenstoffs in 142 durch den Einfluß der benachbarten Methylgruppe verhindert werden könnte.
Ähnliche Beobachtungen wurden kürzlich auch in der Pyridiniumreihe gemacht [53].

5.3.5. Die Oxidation von 2-Isopropyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (32)

Bei der Oxidation von 32 kam es zu einem völlig einheitlichen Reaktionsverlauf. Nach drei Stunden erhielt man in quantitativer Ausbeute das Benzimidazolon 99.

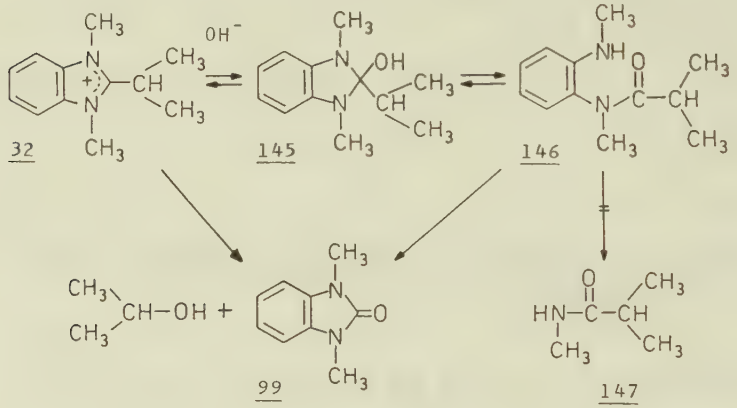


32 99

Versetzt man 32 nur mit 2N-NaOH, so läßt sich nach einiger Zeit das Amid 146 isolieren. Die Oxidation dieser Verbindung ergibt nicht das Amid 147 analog zum Verhalten von 137, son-

53) G. v.d.Lippe, Dissertation Düsseldorf 1983

dern nach vierstündiger Reaktionszeit ausschließlich das Benzimidazolon 99 in quantitativer Ausbeute.



Damit konnte zum erstenmal in der Reihe der 2-alkylierten Benzimidazoliumsalze der indirekte experimentelle Beweis für die Entstehung einer Pseudobasenform (145) sowohl aus dem Benzimidazoliumsalz wie auch aus der ringoffenen Amidform in alkalischer Lösung erbracht werden. Im Gegensatz zu den seither untersuchten Verbindungen mit primärer und sekundärer 2-Alkylgruppe (Methyl-, Ethyl-) stellt 145 ein geeignetes Substrat für die direkte oxidative Eliminierung des tertiären 2-Substituenten durch Hexacyanoferrat(III) unter gleichzeitiger Ausbildung des Benzimidazolons 99 dar. So kann selbst ein geringer und spektroskopisch nicht nachweisbarer Anteil von 145 laufend aus dem Gleichgewicht entfernt und für den Reaktionsverlauf bestimmend werden.

Als Eliminierungsprodukt konnte aus den Oxidationsansätzen von 32 nur Isopropanol identifiziert werden. Der Nachweis erfolgte nach Auterhoff [54] mit p-Dimethylaminobenzaldehyd.

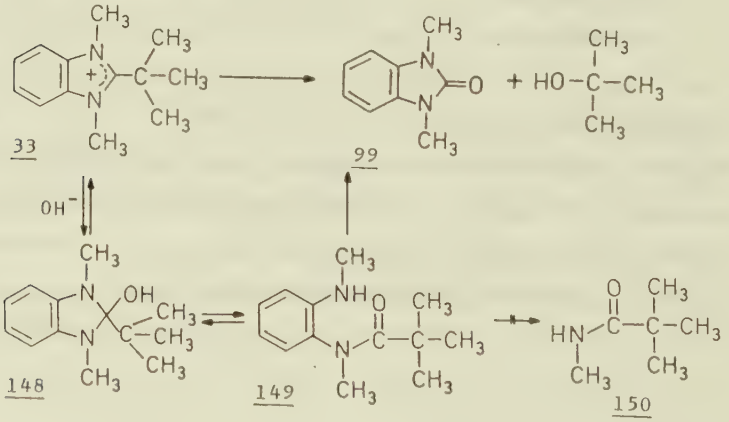
Eine Oxidation des α-Kohlenstoffatoms, wie sie bei den 2-methyl- bzw. 2-ethylsubstituierten Benzimidazoliumsalzen 29-31 beobachtet worden war, erfolgt hier nicht.
Dies steht im Gegensatz zu dem in der Pyridiniumreihe seither angenommenen Reaktionsverlauf. Dort sollte es zu einer Oxidation des 2-Substituenten zum tertiären Carbinol kommen (Mechanismus C, Seite 5) und anschließend dessen oxidative Eliminierung als Keton unter gleichzeitiger Ausbildung der Pyridonstruktur erfolgen [7]. Der Nachweis von Aceton war jedoch nur aus den Oxidationsansätzen des entsprechenden Pyridiniumcarbinols erfolgt [5].
Bei der Decker-Oxidation von 32 war in keinem Fall Aceton nachzuweisen. Fügt man den Oxidationsansätzen vorher geringste Mengen Aceton zu, so läßt sich dieses nach der Aufarbeitung als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachweisen.

---

54) H. AUTERHOFF,
Pharm. Zentralhalle Dtschl. 89, 293 (1950)

5.3.6. Die Oxidation von 2-tert-Butyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumfluorsulfonat (33)

Die Oxidation von 33 verlief etwas langsamer als bei den bisher beschriebenen 2-substituierten Benzimidazoliumsalzen. Dies könnte auf die größere sterische Hinderung am Zentrum der Reaktion zurückzuführen sein. Nach einer Umsetzungszeit von fünf Stunden wird jedoch auch hier quantitativ das Benzimidazolon 99 gebildet. Das bei der Oxidation entstehende tert-Butanol konnte gaschromatographisch nachgewiesen werden.



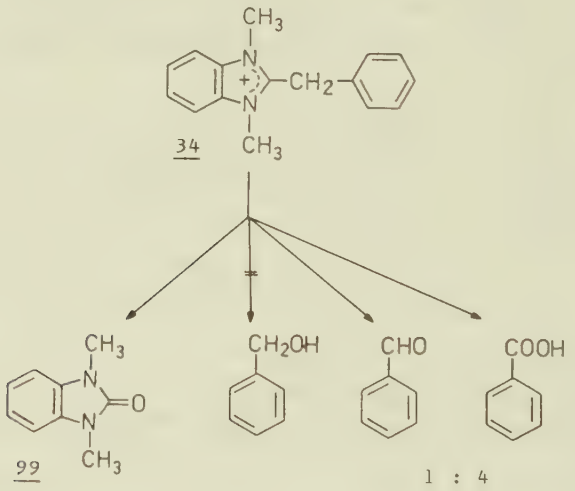
Bei der Behandlung von 33 mit 2N-NaOH ließ sich die ringoffene Form 149 isolieren. Diese steht in alkalischer Lösung im Gleichgewicht mit der Pseudobase 148, denn bei der Behandlung von 149 mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung erhält man ebenfalls quantitativ das Benzimidazolon 99.

33 und 32 verhalten sich demnach bei der Decker-Oxidation völlig analog. Bei beiden Salzen besteht in alkalischer Lösung ein Gleichgewicht zwischen Pseudobase und ringoffener Amidform, aus dem sich die Pseudobase durch Oxidation zum Benzimidazolon unter Abspaltung des Substituenten als Carbinol entfernen läßt.

5.4. Die Decker-Oxidation 2-arylalkylsubstituierter Benzimidazoliumsalze

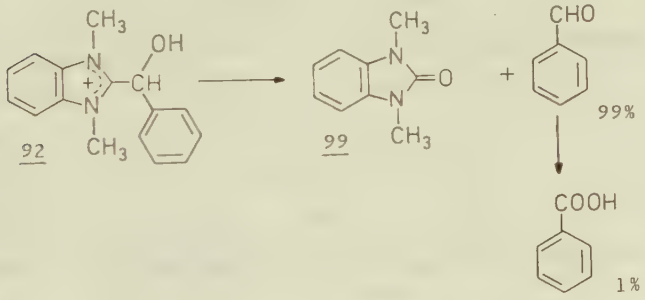
5.4.1. Die Oxidation von 2-Benzyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (34)

Aus dem Decker-Ansatz von 34 konnten folgende Produkte isoliert werden:



Bezogen auf die Gesamtausbeute an Benzimidazolon 99, die bei 70% lag, betrug die Benzoesäuremenge 80%, die des Benzaldehyds 20%. Setzt man Benzaldehyd unter den gleichen Bedingungen um wie das Salz 34, so erhält man nur 15% Benzoesäure. Dies bedeutet, daß die Benzoesäure hier überwiegend ein direktes Eliminierungsprodukt der Decker-Oxidation von 34 dar-

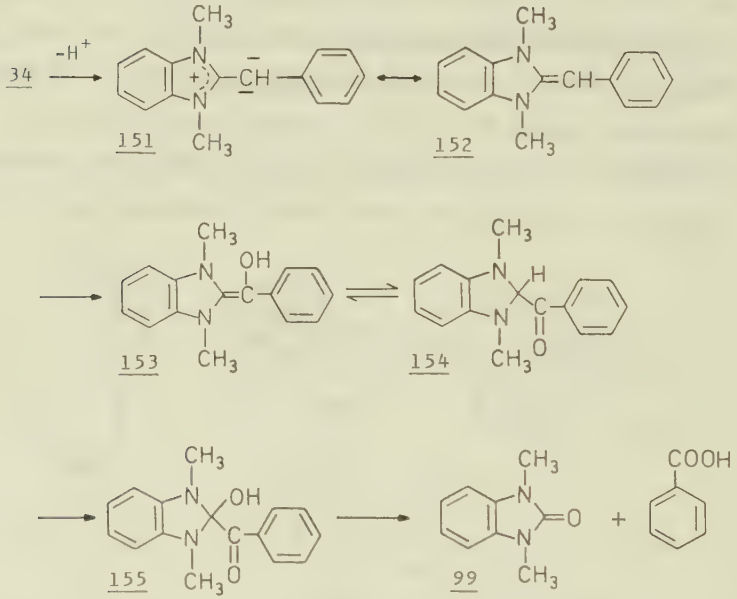
stellt und nur zu einem geringen Anteil durch Weiteroxidation von zunächst gebildetem Benzaldehyd entsteht.
Zur weiteren Klärung des Reaktionswegs wurde 2-α-Hydroxybenzyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (92) der Oxidation mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung unterworfen. Hierbei entstanden 99 und Benzaldehyd in praktisch quantitativer Ausbeute. Es waren nur Spuren von Benzoesäure nachzuweisen, die hier als Oxidationsprodukt des Aldehyds anzusehen sind.



Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen aus der Oxidation der 2-methyl- bzw. 2-ethylsubstituierten Benzimidazoliumsalze 29, 30 und 31, so stellt man folgende Gemeinsamkeiten fest:

a) In beiden Fällen kommt es zur Oxidation an der α-Methylengruppe des 2-Substituenten, die jedoch nicht bis zur Acyl- sondern nur bis zur α-Hydroxyalkylstufe führt. Letztere steht in alkalischer Lösung im Gleichgewicht mit der Pseudobase, deren Hexacyanoferrat(III)-Oxidation unter gleichzeitiger Eliminierung des entsprechenden Aldehyds das

das Benzimidazolon liefert (Seite 60).



b) Die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation der Enaminstruktur solcher Anhydrobasen, die sich aus Benzimidazoliumsalzen mit wenigstens zwei α-ständigen Wasserstoffatomen in alkalischer Lösung ausbilden können, führt zur C-C-Spaltung unter gleichzeitiger Ausbildung von Benzimidazolon und entsprechender Carbonsäure.

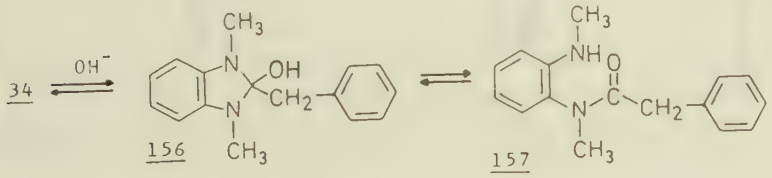
Unterschiede ergeben sich lediglich in den Gleichgewichtslagen der in alkalischer Lösung vorliegenden Strukturen, die von der Natur des 2-Substituenten bestimmt werden.

Im Fall der Verbindungen 29-31 ist der unter a) beschriebene Reaktionsverlauf bevorzugt, da die CH-Acidität der entsprechenden Anhydrobasen nicht ausreicht, um eine nennenswerte Oxidation zum Enolamin zu ermöglichen.

Die Ursache für das besondere Verhalten von 34 dürfte in der durch die Phenylgruppe erhöhten Acidität am Enamin-Kohlenstoff von 152 im Vergleich zu den entsprechenden Anhydrobasen 2-alkylierter Benzimidazoliumsalze liegen.

Dementsprechend läßt sich die Bildung von Benzaldehyd über den unter a) beschriebenen Weg nahezu vollständig unterdrükken, wenn man das Oxidationsmittel auf einmal zur Vorlage einer frisch bereiteten Lösung von 34 in Natronlauge hinzugibt.

Läßt man dagegen eine wäßrige Lösung von 34 ohne Zusatz eines Oxidationsmittels unter Stickstoff in 2N-NaOH längere Zeit stehen, so scheiden sich farblose Kristalle von 157 ab, die durch Filtration oder Ether-Extraktion abgetrennt werden konnten.



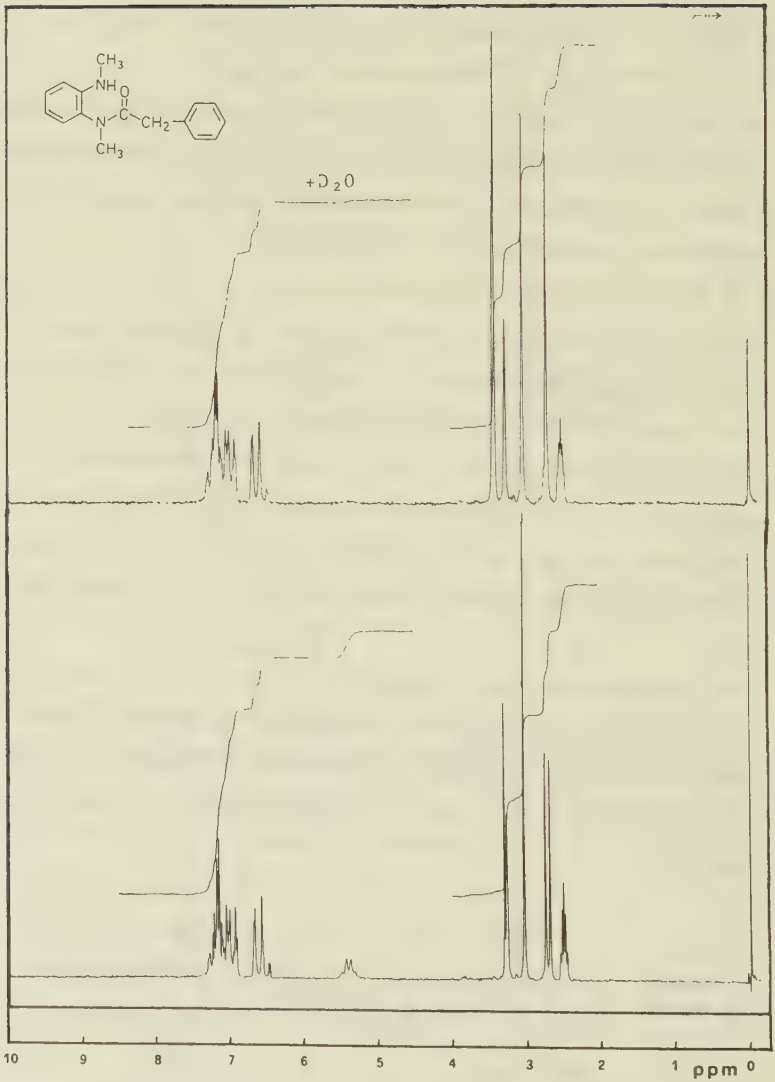
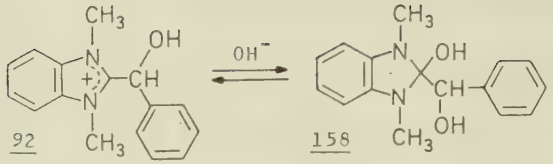
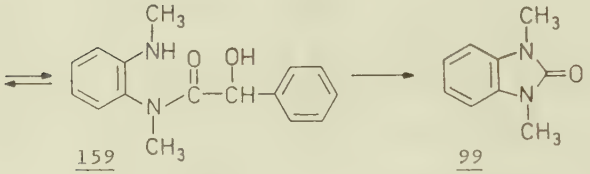


Abbildung 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 157 in DMSO-d_6 (80 MHz)

Die Ringöffnung läßt sich nur über die Pseudobasenform 156 erklären, deren Existenz jedoch spektroskopisch nicht nachgewiesen werden konnte. Beim Verdünnen einer Lösung von 157 in DMSO-d_6 mit steigenden Mengen D_2O kommt es außer einem Austausch des NH-Protons und dem Wegfall der NH-CH_3-Kopplung zu keiner Veränderung des ^{1}H-NMR-Spektrums (Abbildung 4). Säuert man diese Lösung mit Trifluoressigsäure an, so verschwinden nach und nach alle Signale von 157, und es treten im gleichen Maß die Resonanzen von 34 auf, ohne daß zwischenzeitlich eine dritte Spezies 156 erkennbar wäre.
Da jedoch 156 kein geeignetes Substrat für eine direkte Dekker-Oxidation darstellt, greift das Hexacyanoferrat(III) an einer der mit 157 über 34 im Gleichgewicht stehenden Strukturen 152 oder 151 an, so daß 99 unter gleichzeitiger Abspaltung von Benzoesäure bzw. Benzaldehyd auch aus 157 dargestellt werden konnte.



92 158



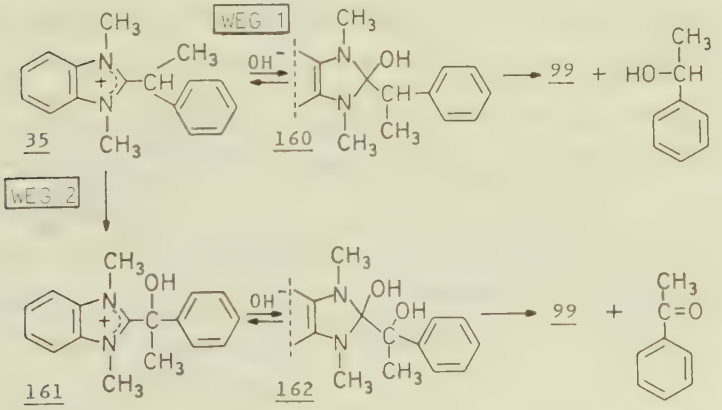
159 99

Behandelt man das 2-α-Hydroxybenzylbenzimidazoliumiodid 92 unter den gleichen Bedingungen mit verdünnter Natronlauge, so erhält man das instabile Mandelsäureamid 159, das sich mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung über die im Gleichgewicht vorliegende Pseudobase 158 quantitativ zum Benzimidazolon 99 und Benzaldehyd umsetzt.

5.4.2. Die Oxidation von 1,3-Dimethyl-2-α-methylbenzyl-benzimidazoliumfluorsulfonat (35)

Bei der Oxidation von 35 war mit zwei verschiedenen Eliminierungsprodukten zu rechnen.

1. Direkte "kationische" Eliminierung des Substituenten analog zum 2-isopropylsubstituierten Salz 32 würde zur Bildung von 1-Phenylethanol führen, das unter den Reaktionsbedingungen stabil ist.
2. Durch den Phenylrest im Substituenten dürfte eine Oxidation am 2-α-C-Atom und damit die Bildung von 161 erleichtert werden. Oxidative Abspaltung des 2-Substituenten aus 161 würde zu Acetophenon führen, das unter Decker-Bedingungen zu Benzoesäure abgebaut wird [55].



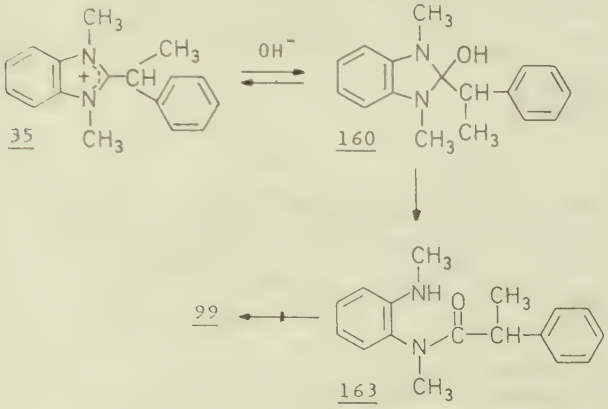
55) K. Buchka und P.H. Irish,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 389 (1887)

Eine Enamin-Oxidation ist bei 35 nicht mehr möglich, da das α-C-Atom nur noch ein Proton trägt.

Aus dem Oxidationsansatz von 35 wurde 99 in quantitativer Ausbeute erhalten. Neben wenig Acetophenon konnte nur Benzoesäure, nicht aber 1-Phenylethanol nachgewiesen werden. Es liegt also ein einheitlicher Reaktionsverlauf vor, der ausschließlich über die Carbinol-Zwischenstufe 161 zu formulieren ist (WEG 2).

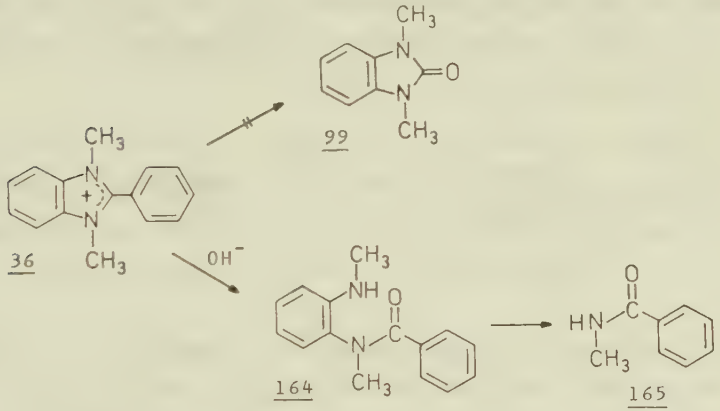
Hierin liegt ein Unterschied zum Benzimidazoliumsalz 32, bei dem der 2-Isopropylsubstituent vor seiner Abspaltung nicht noch zusätzlich oxidiert wird.

Versetzt man 35 mit 2N-NaOH allein, so läßt sich nach einiger Zeit das Ringöffnungsprodukt 163 isolieren. Diese Substanz erwies sich gegenüber Hexacyanoferrat(III) als stabil. Das bedeutet, daß hier in alkalischer Lösung keine Rückbildung von 35 über eine Pseudobase 160 erfolgt. Dagegen läßt sich 163 in saurem Milieu glatt zu 35 recyclisieren.



5.5. Die Oxidation von 1,3-Dimethyl-2-phenylbenzimidazoliumiodid (36)

Bei der Oxidation von 36 konnte kein Benzimidazolon erhalten werden.

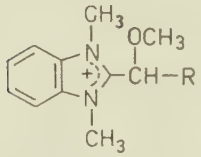


Einzige Reaktionsprodukte waren die Benzamide 164 und 165. 164 läßt sich auch durch Behandlung von 36 mit 2N-NaOH allein darstellen.

Eine oxidative Eliminierung des 2-Phenylsubstituenten ist demnach in der Benzimidazolreihe ebensowenig möglich wie bei der entsprechenden Pyridiniumverbindung [4].

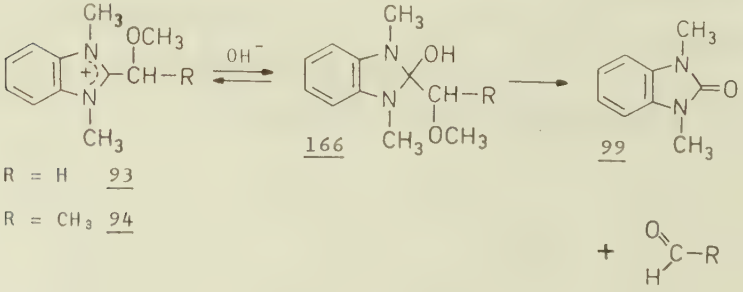
5.6. Die Decker-Oxidation von 2-α-methoxysubstituierten Benzimidazoliumsalzen

Um sicherzustellen, daß bei der Oxidation der Benzimidazoliumcarbinole 90-92 der Angriff des Hexacyanoferrat(III) tatsächlich an der Pseudobase erfolgt und nicht an der alkoholischen Hydroxylgruppe, wurden die folgenden Ether ebenfalls der Decker-Oxidation unterworfen:



R = H 93
R = CH_3 94
R = Ph 95

Dabei zeigten 93 und 94 in ihrem Reaktionsverhalten keinen Unterschied zu den analogen hydroxyalkylsubstituierten Salzen. Es kam ebenfalls zu einer schnellen und quantitativen Umsetzung. Die Abspaltung der Substituenten erfolgte in Form der Halbacetale; nach Destillation des schwach angesäuerten Reaktionsansatzes konnten die entsprechenden Aldehyde nachgewiesen werden.

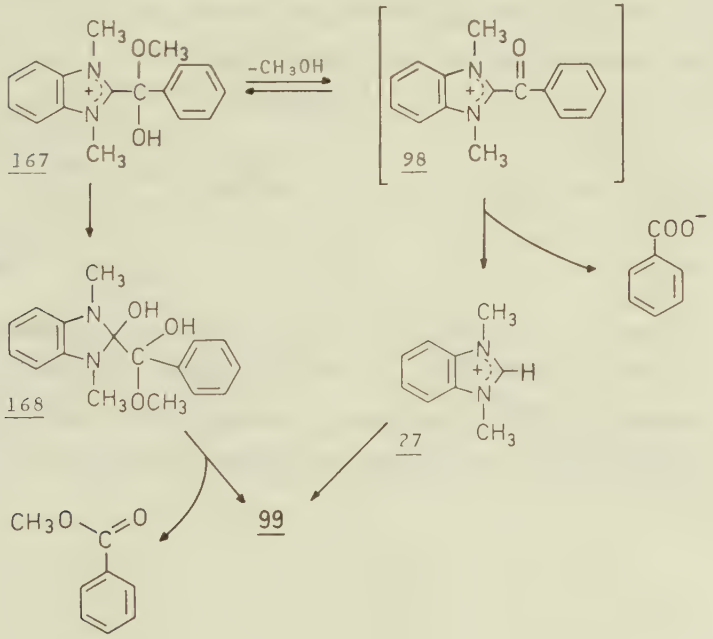


R = H 93
R = CH_3 94

166 99

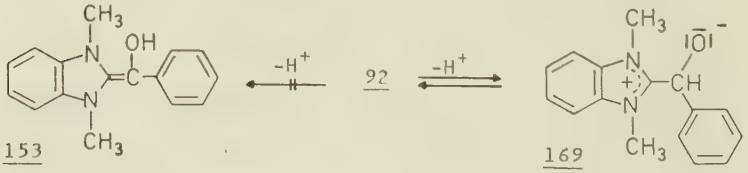
Bei der Oxidation von 95 entstanden neben 99 Benzaldehyd und Benzoesäure in etwa gleicher Menge, während beim entsprechenden Carbinol 92 ausschließlich Benzaldehyd nachzuweisen war.

Hier führt also die Verätherung der OH-Gruppe zu einem veränderten Reaktionsverhalten. Neben der direkten oxidativen Eliminierung des Substituenten über das Halbacetal wird auch eine Oxidation am α-C-Atom von 95 möglich.



Das so gebildete Benzimidazoliumsalz 167 stellt ein Halbacetal des 2-Benzoylbenzimidazoliumsalzes 98 dar, das entweder direkt über 98 und 27 oder über eine Dehydrierung der Pseudobase 168 unter Verlust von Benzoesäuremethylester zu 99 oxidiert wird. Da der Ester - wie in einem Vergleichsansatz sichergestellt wurde - unter den Reaktionsbedingungen im Ansatz vollständig hydrolysiert, resultiert in jedem Fall Benzoesäure als Begleiter von 99.

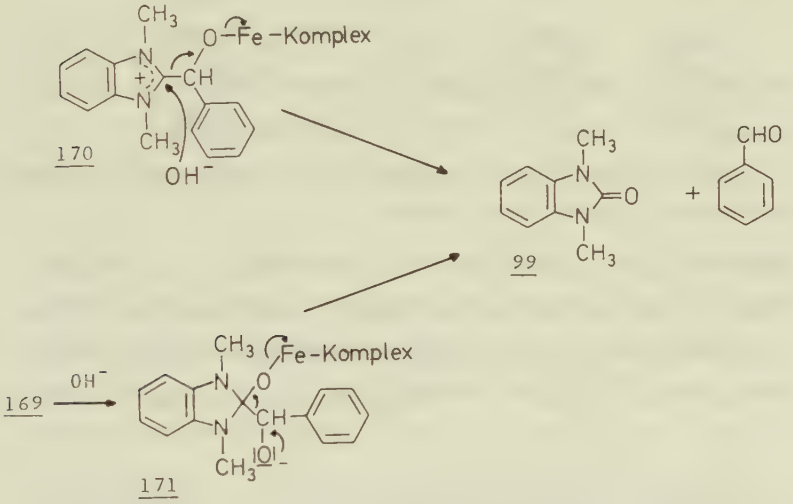
Es stellte sich deshalb die Frage, weshalb 92 von alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung nicht ebenfalls zunächst zur Benzoylverbindung oxidiert wird. Als Erklärung bietet sich die gegenüber 95 verminderte Reaktivität der 2-α-Position von 92 an, deren Ursache die freie Hydroxylgruppe sein müßte.



153 169

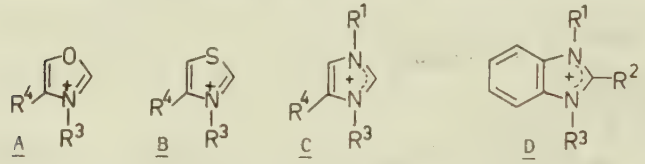
Wenn man annimmt, daß 92 in wäßriger Natronlauge bevorzugt als Betain 169 vorliegt, so wäre die Enolaminstruktur 153 auszuschließen und damit auch plausibel, warum bei der Dekker-Oxidation von 92 keine Benzoesäure abgespalten wird (vgl. Seite 88).

Auf der anderen Seite wird die Eliminierung von Benzaldehyd aus 92 über das Betain 169 verständlich. Das Oxidationsmittel könnte dabei grundsätzlich mit dem Betain direkt über den Komplex 170 oder mit der aus 169 in Alkali gebildeten Pseudobase 171 reagieren, wobei letztere Möglichkeit wahrscheinlicher ist.



6. ZUSAMMENFASSUNG

1) Aus der Reihe quartärer Azoliumsalze mit zwei Heteroatomen in 1,3-Stellung wurden die Modellsubstanzen A-D dargestellt und deren Reaktionsverhalten bei der alkalischen Hexacyanoferrat(III)-Oxidation (Decker-Oxidation) untersucht.



A B C D

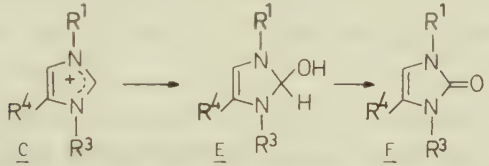
R^1= CH_3; R^2= H, Alkyl, Arylalkyl, Aryl; R^3= Alkyl, Arylalkyl, Aryl; R^4= H, Alkyl, Aryl, Nitro.

Hierbei sollte insbesondere geklärt werden, ob auf diesem Wege die Darstellung entsprechender Heterocyclen mit 2-Carbonylfunktion möglich ist und welchen Einfluß die verschiedenen Substituenten R^1-R^4 auf den Reaktionsverlauf ausüben.

2) Oxazolium- und Thiazoliumsalze lassen sich dabei nicht zu Oxazolonen bzw. Thiazolonen umsetzen. In wäßrig-alkalischem Medium erfolgt eine schnelle Ringöffnung primär gebildeter Pseudobasen, so daß bei der Oxidation von A völlige Zersetzung und bei B in Übereinstimmung mit Literaturangaben [8] nur die Bildung von Disulfanen beobachtet wird.

3) Aus Imidazoliumsalzen C konnten in einigen Fällen erstmals Imidazolone F durch Decker-Oxidation dargestellt werden. Als

hierfür notwendige Voraussetzung erwies sich neben einer hohen Alkalikonzentration die Anwesenheit bestimmter Substituenten R^1 und R^3 in C.

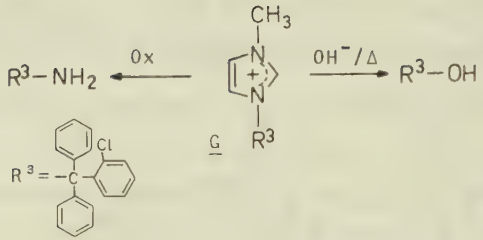


C E F

R^1= Me; R^3= Me, Et, Benzyl; R^4= H, Me, Ph

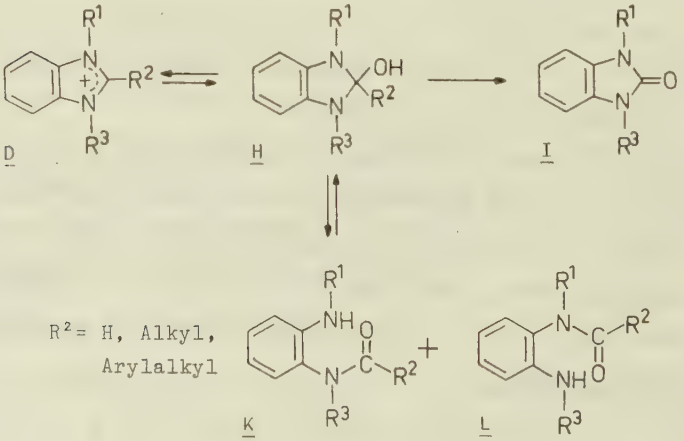
Während die maximal zu erzielende Ausbeute an F bei ca. 15% für die 1,3-Dimethylverbindung liegt, führt ein N-Ethylsubstituent zur deutlichen Verminderung der Imidazolonbildung. Der Grund für dieses Verhalten liegt in der mangelnden Tendenz zur Ausbildung einer "pseudobasischen" Zwischenstufe E von genügend langer Lebensdauer als Substrat für eine Dehydrierung mittels Hexacyanoferrat(III). Die von vornherein geringe Elektrophilie an C-2 von C (R^1= R^3= CH_3) wird durch die Substitution höherer N-Alkylreste weiter abgeschwächt, so daß ein N-tert-Butylsubstituent die Oxidation völlig verhindert, wobei sterische Effekte am reaktiven Zentrum zusätzlich eine Rolle spielen dürften.

Die vorgenommene Variation der Substituenten in C führte zu keiner positiven Decker-Oxidation im Sinne einer Imidazolonbildung. Hier kommt es in einigen Fällen zu einer vollständigen Zersetzung der Ausgangsverbindungen (R^3= Phenyl; R^4= Nitro), ohne daß definierte Reaktionsprodukte nachgewiesen werden konnten.



Dagegen ließ sich nach der unter drastischen Bedingungen durchgeführten Decker-Oxidation des Clotrimazol-Methoiodids G das entsprechende Tritylamin in relativ hoher Ausbeute isolieren. Es konnte nachgewiesen werden, daß G in alkalischer Lösung keine Pseudobase oder ein davon abgeleitetes Folgeprodukt ausbildet, sondern erst bei erhöhter Temperatur zum Carbinol R^3-OH hydrolysiert. Daraus kann abgeleitet werden, daß das Hexacyanoferrat(III) bevorzugt an C-4 und/oder C-5 des intakten Imidazoliumringes von G angreift und damit dessen oxidativen Abbau einleitet.

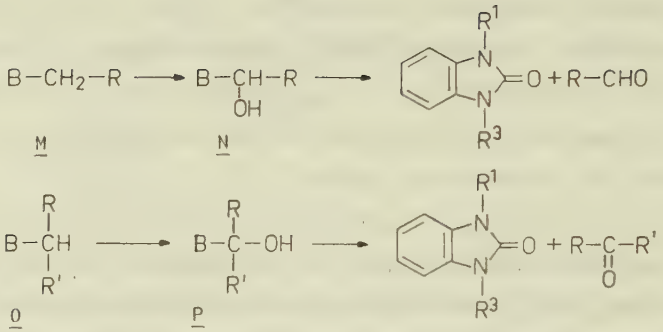
4)

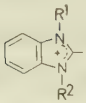


Quartäre Benzimidazoliumsalze der Struktur D (R^1, R^3= Alkyl, Arylalkyl) lassen sich durch Decker-Oxidation in guten Ausbeuten zu Benzimidazolonen I oxidieren. Ihr Reaktionsverhalten kann in dieser Hinsicht mit dem der quartären Pyridiniumsalze gleichgesetzt werden.
Durch die Einbeziehung der Fünfringheteroatome in das 1,2-Phenylendiaminsystem wird die Elektrophilie an C-2 von D so erhöht, daß sich in alkalischer Lösung entsprechende Pseudobasen H ausbilden, deren Dehydrierung zu I führt.
Obgleich der direkte Nachweis von H in keinem einzigen Fall geführt werden konnte, gelang die Isolierung und Charakterisierung einer Reihe von Amiden des Typs K und/oder L, die sich aus H unter Ringöffnung ausbilden und bei deren Decker-Oxidation unter bestimmten strukturellen Voraussetzungen ebenfalls Benzimidazolone I erhalten werden, was dann auf ein Gleichgewicht mit H schließen läßt.

5) Die Bildung von I bei der Decker-Oxidation 2-alkylierter Benzimidazoliumsalze D ist mit einem oxidativen Abbau des 2-Substituenten verknüpft. Anhand der isolierten Reaktionsprodukte und durch den Einsatz potentieller Zwischenstufen konnte der Hexacyanoferrat(III)-spezifische Reaktionsverlauf geklärt werden, der entscheidend von der Natur des 2-Substituenten abhängig ist.
Dabei ergaben sich in wesentlichen Punkten Abweichungen von den seither in der Pyridiniumreihe abgeleiteten Vorstellungen:

WEG A

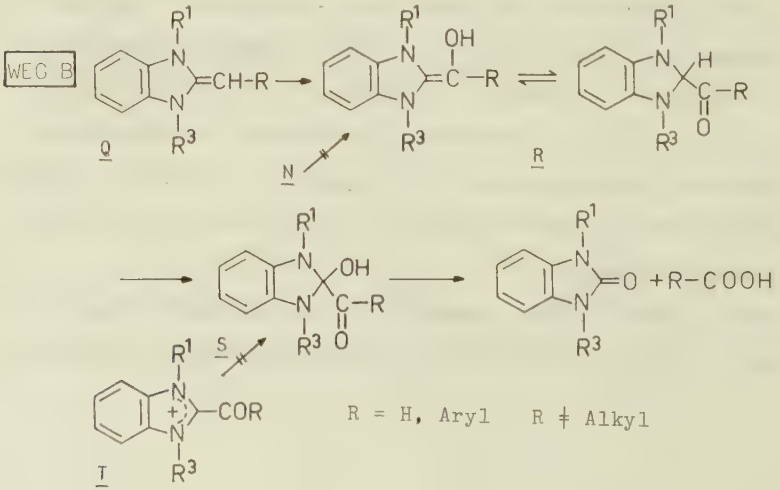


B =  R = H, Alkyl, Aryl

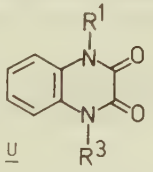
R'= Aryl

Bei Benzimidazoliumsalzen M oder O, deren Oxidation zunächst zu einer 2-α-Hydroxyalkylzwischenstufe N oder P führt, erfolgt die Abspaltung des 2-Substituenten als Aldehyd oder Keton über einen oxidativen Zerfall der Pseudobasen von N oder P unter gleichzeitiger Ausbildung der Benzimidazolonstruktur.

WEG B

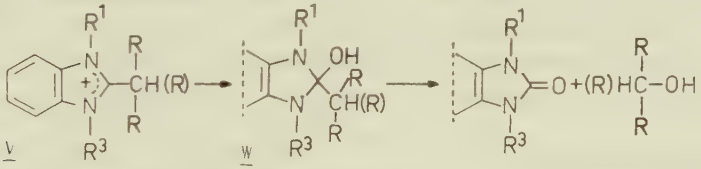


Besteht die Möglichkeit zur Oxidation einer aus M in alkalischer Lösung gebildeten Anhydrobase Q zum Enolamin R, so wird dieses zu S weiteroxidiert. Obwohl es sich bei S formal um die Pseudobase eines 2-Acylbenzimidazoliumsalzes T handelt, läßt sich dieses Intermediat nicht durch Alkalieinwirkung auf T erzeugen. Es zerfällt unter dem Einfluß von Hexacyanoferrat(III) in Benzimidazolon und Carbonsäure. Die Existenz von S (R = H) konnte durch das Auffinden des Chinoxalindions U als weiteres Oxidationsprodukt von M (R = H) nachgewiesen werden.



U

WEG C



R = Alkyl ≠ Aryl

Pseudobasen W von Benzimidazoliumverbindungen V ohne oder mit maximal einem 2-α-Wasserstoffatom sind geeignete Substrate für eine direkte Hexacyanoferrat(III)-Spaltung in Benzimidazolon und Carbinol.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Linström-Apparatur, unkorrigiert in °C.

Elementaranalysen: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf und Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach.

IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177, Angaben in $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}].

NMR-Spektren:
60 MHz ^{1}H-NMR-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B
80 MHz ^{1}H-NMR-Spektren: Varian CFT 20
20 MHz ^{13}C-NMR-Spektren: Varian CFT 20
Chemische Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS.

Massenspektren:
Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemperatur der Probe in Klammern.
Angaben als m/z (rel. Int./%).

Dünnschichtchromatographie:
DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 der Fa. Merck,
Laufstrecke 12-13 cm,
Fließmittel (ml/ml):
I) Chloroform 70/ Toluol 20/ Methanol 10
II) Chloroform 70/ Toluol 20/ Methanol 5
III) Chloroform 50/ Ethylacetat 45/ Eisessig 5
IV) Chloroform 70/ Aceton 30/ NH_3-gesättigt (durch separat in die Kammer gestelltes Gefäß mit konz. Ammoniak).

Detektion:
a) Fluoreszenzlöschung bei 254 nm
b) Dragendorffs Reagenz [56], 10proz. Schwefelsäure
c) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung

Gaschromatographie:
Siemens L 350
Trägergas Stickstoff.

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN:

s	Singulett
d	Dublett
t	Triplett
q	Quadruplett
sept	Septett
m	Multiplett
" "	Signal erscheint als ...
J	Kopplungskonstante
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
LM	Lösungsmittel
FM	Fließmittel
RT	Raumtemperatur
sc	säulenchromatographisch
gc	gaschromatographisch
M^+	Molekülion
T_R	Retentionszeit

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie danke ich ganz herzlich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

---

56) H. THIES und F.W. REUTHER, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

Allgemeine Arbeitsvorschriften

1) Darstellung der 2-substituierten Benzimidazole

Nach der Literatur[29].

0,1 mol 1,2-Phenylendiamin werden mit 0,2 mol der angegebenen Carbonsäure in 100 ml 4N-HCl unter Rückfluß gekocht. Die noch warme Lösung wird 1 h mit Aktivkohle gerührt, filtriert und ammoniakalisch gemacht. Die ausgefallene Base wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

2) Methylierung der Benzimidazolbasen

Nach der Literatur[31].

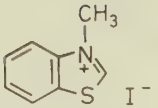
0,05 mol Base werden mit 0,075 mol KOH in 40 ml Ethanol gelöst. Unter Eiskühlung werden über 30 Min. 0,2 mol Methyliodid zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird das ausgefallene Kaliumjodid abfiltriert und das LM i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit Chloroform aufgenommen und über Kaliumcarbonat getrocknet.

3) Darstellung der quartären Salze

Die Ausgangsbase wird, wenn nicht anders angegeben, mit der dreifachen molaren Menge Methyliodid in einem geeigneten LM unter Rückfluß gekocht, bis dc keine Ausgangsverbindung mehr nachzuweisen ist. Das nach dem Abkühlen bzw. dem Anfällen mit Ether ausgefallene Salz wird aus dem angegebenen LM umkristallisiert.

Abweichungen von den allgemeinen Methoden werden im Einzelfall angegeben.

3-Methylbenzothiazoliumiodid (10)



AAV 3. LM: Nitromethan.
Gelbliche Kristalle aus Methanol.

Ausbeute: 48%

Schmp.: 210-211°C Lit.[57]: 208-210°C

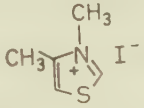
IR-Spektrum (KBr): 3000, 1580, 1520, 1470, 1450, 1435, 1400, 1370, 1330, 1230, 1170, 1125, 1040, 890, 780, 765.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 10,75 (s, 1H, H-2); 8,7-7,8 (m, 4H, aromat. H); 4,45 (s, 3H, N-CH_3).

$C_8H_8NS^+ I^-$ (277,1)

Ber.	C 34,67	H 2,90	N 5,05
Gef.	C 34,64	H 2,86	N 5,03

3,4-Dimethylthiazoliumiodid (8)



AAV 3. LM: Nitromethan.
Weiße Blättchen aus Ethanol/Ether.

Ausbeute: 94%

Schmp.: 119°C Lit.[58]: 119-120°C

IR-Spektrum (KBr): 3100, 3015, 1580, 1460, 1450, 1390, 1175, 1165, 1120, 1080, 1040, 915, 860, 840, 765.

---

57) H. Wanzlick, J. Kleiner, I. Lasch, H.U. Füldner und H. Steinmaus, Justus Liebigs Ann. Chem. 708, 155 (1967)

58) K. Daigo und L.J. Reed, J. Am. Chem. Soc. 84, 659 (1961)

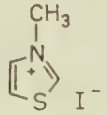
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 10,25 (s, 1H, H-2); 8,05 (s, 1H, H-5); 4,14 (s, 3H, N-CH_3); 2,55 (s, 3H, =C-CH_3).

$C_5H_8NS^+ I^-$ (241,1)

Ber.	C 24,91	H 3,34	N 5,81
Gef.	C 24,83	H 3,37	N 5,58

3-Methylthiazoliumiodid (7)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Weiße Nadeln aus Ethanol.



Ausbeute: 73%

Schmp.: 151°C

IR-Spektrum (KBr): 3100, 3005, 1550, 1430, 1380, 1255, 1170, 1160, 1085, 910, 840, 810, 740.

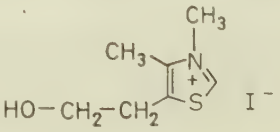
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 10,3 (s, 1H, H-2); 8,55-8,3 (m, 2H, H-4, H-5); 4,25 (s, 3H, N-CH_3).

$C_4H_6NS^+ I^-$ (227,1)

Ber.	C 21,15	H 2,66	N 6,16
Gef.	C 21,15	H 2,60	N 6,19

5-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazoliumiodid (9)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Farblose Kristalle aus absol. Ethanol.



Ausbeute: 80%

Schmp.: 85-87°C Lit.[59]: 86-88°C

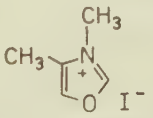
IR-Spektrum (KBr): 3290, 3030, 2860, 1595, 1475, 1440, 1410, 1365, 1110, 1070, 1060, 875, 815.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,99 (s, 1H, H-2); 4,64 (s, breit, 1H, austauschbar, OH); 4,11 (s, 3H, N-CH_3); 3,65 (t, 2H, J= 5,7 Hz, -CH_2-$\underline{CH_2}$-OH); 3,03 (t, 2H, J= 5,7 Hz, -$\underline{CH_2}$-CH_2-OH).

$C_7H_{12}NOS^+ I^-$ (285,1)

Ber.	C 29,49	H 4,24	N 4,91
Gef.	C 29,17	H 4,15	N 4,84

3,4-Dimethyloxazoliumiodid (13)



AAV 3. LM: Aceton.
Bräunliche Kristalle aus absol. Ethanol. Sehr hygroskopisch.

Ausbeute: 20%

Schmp.: 104-106°C Lit.[60]: 106-109°C

IR-Spektrum (KBr): 3100-2970, 1640, 1560, 1450, 1240,1200, 1040, 900, 710.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 10,19 (s, 1H, H-2), 8,56 ("t", 1H, J= 1,2 Hz, H-5); 3,89 (s, 3H, N-CH_3); 2,34 (d, 3H, J= 1,2 Hz, =C(I)-CH_3).

---

59) M. Thiel, F. Asinger und W. Stengler, Justus Liebigs Ann. Chem. 619, 161 (1958)

60) P. Haake, L.P. Bausher und W.B. Miller, J. Am. Chem. Soc. 91, 1113 (1969)

$C_5H_8NO^+ I^-$

Ber. C 26,91 H 3,58 N 6,22
Gef. C 27,08 H 3,89 N 6.24

1,3-Dimethylimidazoliumiodid (14)

AAV 3. LM: Ethylacetat.
Gelbliche Kristalle aus Ethylacetat.
Sehr hygroskopisch.

Ausbeute: 82%

Schmp.: 84-86°C Lit.[61]: 84-85,5°C

IR-Spektrum (KBr): 3080, 3060, 1630, 1570, 1420, 1340, 1170, 1080, 1020, 825, 750, 710, 620.

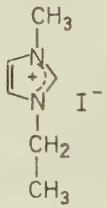
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): identisch mit Lit.[61].

^{13}C-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 136,9 (s, C-2); 123,3 (s, C-4, C-5); 35,8 (s, N-CH_3).

$C_5H_9N_2^+ I^-$ (224,03)

Ber. C 26,81 H 4,05 N 12,50
Gef. C 26,93 H 4,01 N 12,17

1-Ethyl-3-methylimidazoliumiodid (15)



AAV 3. LM: Acetonitril.
Gelbe Kristalle nach Anfällen mit Ether.
Hygroskopisch.

61) R.F. Borne, H.Y. Aboul-Einem und J.K. Baker, Spectrochim. Acta Part A, 28, 393 (1972)

Ausbeute: 95%

Schmp.: 71-74°C Lit.[61]: 71-73°C

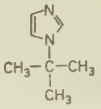
IR-Spektrum (KBr): 3080, 3060, 1650, 1570, 1450, 1425, 1390, 1340, 1175, 1110, 1100, 1030, 850, 780, 650, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): identisch mit Lit.[61].

$C_6H_{11}N_2^+ I^-$ (238,1)

Ber. C 30,27 H 4,66 N 11,76
Gef. C 30,57 H 4,72 N 11,51

1-tert-Butylimidazol



Darstellung nach der Lit.[62].

2,5g Imidazol-Natrium werden mit 15g tert-Butylbromid im Bombenrohr 10h auf 120°C geheizt. Nach dem Öffnen der Rohre wird der Inhalt mit Wasser herausgespült, mit verd. NaOH alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Aus dem öligen Rückstand der Chloroform-Phase wird das Pikrat hergestellt.

Ausbeute: 20%

Schmp.: 148-150°C Lit.[62]: 150°C

IR-Spektrum (KBr): 3180, 3000, 1630, 1560, 1490, 1435, 1380, 1370, 1340, 1315, 1270, 1190, 1150, 1115, 1080, 910, 830, 790, 745, 710, 660.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,2 ("t", 1H, J= 2 Hz, H-2); 8,6 (s, 2H, Pikrins.); 8,0 ("t", 1H, J= 2 Hz, H-4); 7,75 ("t",

62) P. Fournari, P. de Cointet und E. Laviron, Bull. Soc. Chim. Fr. 6, 2438 (1968)

1H, J= 2 Hz, H-5); 1,6 (s, 9H, tert-Butyl).

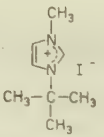
Massenspektrum (35°C) Base: 146(7,1,M^+), 125(11), 124(57), 109(7), 107(6,8), 82(14), 81(13), 70(7), 69(100), 68(79), 57(61), 56(13), 55(21), 42(21), 41(79), 40(7), 39(25).

$C_7H_{13}N_2^+$ $C_6H_2N_3O_7^-$ (353,3)

Ber.	C 44,20	H 4,28	N 19,82
Gef.	C 44,23	H 4,34	N 19,80

1-tert-Butyl-3-methylimidazoliumiodid (16)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Weiße Kristalle aus absol. Aceton/Ether.



Ausbeute: 72%

Schmp.: 148°C

IR-Spektrum (KBr): 3080, 2970, 1620, 1570, 1555, 1380, 1320, 1290, 1215, 1145, 1120, 830, 755, 655, 615.

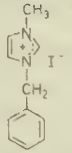
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,27 ("s", 1H, H-2); 8,0 ("t", 1H, J= 1,8 Hz, H-4); 7,77 ("t", 1H, J= 1,8 Hz, H-5); 3,86 (s, 3H, N-CH_3); 1,59 (s, 9H, tert-Butyl).

^{13}C-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 134,9 (s, C-2); 123,6 (s, C-4); 119,9 (s, C-5); 59,28 (s, N-$\underline{C}(CH_3)_3$), 35,78 (s, N-CH_3); 28,99 (s, N-C($\underline{C}H_3)_3$).

$C_8H_{15}N_2^+$ I^- (266,1)

Ber.	C 36,10	H 5,68	N 10,52
Gef.	C 36,34	H 5,61	N 10,39

1-Benzyl-3-methylimidazoliumiodid (17)



AAV 3. LM: Aceton.
Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 87%

Schmp.: 111-112°C Lit.[63]:112-113°C

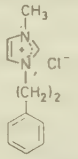
IR-Spektrum (KBr): 3140, 3100, 3040, 2940, 1620, 1580, 1555, 1500, 1450, 1420, 1360, 1200, 1170, 1100, 1080, 1030, 1020, 980, 850, 760, 740, 700, 680, 630, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,35 ("s", 1H, H-2); 7,85 (m, 2H, H-4, H-5); 7,5 (s, 5H, arom. H); 5,5 (s, 2H, N-CH_2-); 3,9 (s, 3H, N-CH_3).

$C_{11}H_{13}N_2^+ I^-$

Ber.	C 44,02	H 4,36	N 9,33
Gef.	C 44,36	H 4,34	N 9,37

1-Methyl-3-phenethylimidazoliumchlorid (18)



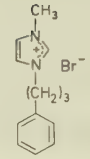
4,1g 1-Methylimidazol werden mit 14g Phenethylchlorid in Acetonitril 24h unter Rückfluß gekocht. Das LM wird i. Vak. entfernt. Das entstandene Salz ist so hygroskopisch, daß es nicht zur Kristallisation gebracht werden kann.

Ausbeute: 73%

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,9 ("s", 1H, H-2); 8,2 ("t", 1H, J= 1,5 Hz, H-5); 8,05 ("t", 1H, J= 1,5 Hz, H-4); 7,4 (s, 5H, arom. H); 4,7 (t, 2H, J= 7 Hz, N-CH_2-); 4,0 (s, 3H, N-CH_3); 3,3 (t, 2H, J= 7 Hz, -CH_2-Ph).

63) E.F. Godefroi, J. Org. Chem. 33, 860 (1968)

1-Methyl-3-phenylpropylimidazoliumbromid (19)

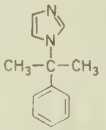


2g 1-Methylimidazol werden mit 15g 3-Phenylpropylbromid in Chlorbenzol 24h unter Rückfluß gekocht. Das entstandene Salz wird mit Wasser ausgeschüttelt und i. Vak. eingeengt. Wie 18 läßt sich das Salz nicht auskristallisieren.

Ausbeute: 60%

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,35 ("s", 1H, H-2); 7,9 ("t", 1H, J= 1,5 Hz, H-5); 7,8 ("t", 1H, J= 1,5 Hz, H-4); 7,3 (s, 5H, arom. H); 4,3 (t, 1H, J= 7 Hz, N-CH_2-); 3,92 (s, 3H, N-CH_3); 2,8-2,1 (m, 4H, CH_2-CH_2-Ph).

1-(α,α-Dimethylbenzyl)-imidazol (60)



5g 2-Phenyl-2-propanol werden in 100 ml Benzol gelöst und mit 10g Calciumchlorid versetzt. In die auf 10°C gekühlte Lösung wird HCl-Gas bis zur deutlich sauren Reaktion eingeleitet. Die Reaktionslösung wird mit Natriumhydrogencarbonat von überschüssiger Salzsäure befreit und filtriert. Anschließend werden 3g Imidazol-Natrium zugefügt. Das Gemisch wird 4d bei RT gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, das LM i. Vak. entfernt und der Rückstand sc gereinigt.
Säule: l= 30 cm, Ø= 3 cm, Sorbens: Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform/Aceton (95:5).

Ausbeute: 25% Farbloses Öl.

Sdp.$_{0,1}$: 100°C

Schmp. Pikrat: 115-116°C

IR-Spektrum Pikrat (KBr): 3180, 3080, 2960, 2860, 1630,

1560, 1515, 1500, 1450, 1430, 1365, 1340, 1320, 1280, 1245, 1195, 1170, 1120, 1095, 1080, 910, 790, 775, 750, 710, 670.

^{1}H-NMR-Spektrum Pikrat (DMSO-d_6): 9,3 ("s", 1H, H-2); 8,6 (s, 2H, Pikrins.); 7,35 (m, 5H, arom. H); 2,0 (s, 6H, N-CH_3).

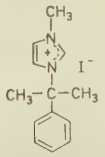
Massenspektrum Base (40°C): 186(13, M^+), 120(11), 119(100), 118(17), 115(7,5), 103(14), 92(7,5), 91(86), 79(14), 78(10), 77(23), 69(12), 68(6,1), 65(6,4), 51(12), 43(5,9), 42(5,7), 40(18), 39(16).

$C_{12}H_{15}N_2^+$ $C_6H_2N_3O_7^-$ (415,4)

Ber.	C 52,05	H 4,13	N 16,86
Gef.	C 52,03	H 4,14	N 16,83

1-(α,α-Dimethylbenzyl)-3-methylimidazoliumiodid (20)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Weiße Rauten aus Aceton/Ether.



Ausbeute: 80%

Schmp.: 137,5°C

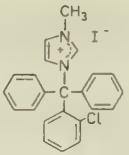
IR-Spektrum (KBr): 3140, 3080, 2980, 1570, 1550, 1450, 1380, 1260, 1180, 1140, 820, 760, 700, 660, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,4 ("s", 1H, H-2); 7,8 (m, 2H, H-4, H-5); 3.9 (s, 3H, N-CH_3); 2,0 (s, 6H, CH_3).

$C_{13}H_{17}N_2^+$ I^- (328,2)

Ber.	C 47,58	H 5,22	N 8,55
Gef.	C 47,48	H 5,23	N 8,42

1-(2-Chlorphenyl-diphenylmethyl)-3-methylimidazolium-iodid (21)



AAV 3. LM: Ethylacetat.
Feine, gelbliche Nadeln aus Methanol/Ether.

Ausbeute: 95%

Schmp.: 155-160°C (Zers.)

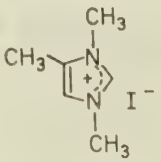
IR-Spektrum (KBr): 3160, 3070, 1570, 1535, 1490, 1470, 1450, 1430, 1140, 1105, 1050, 810, 765, 755, 715, 700, 665, 650, 635, 610.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,09 ("s", 1H, H-2); 7,88 ("t", 1H, H-5); 7,65-7,04 (m, 15H, arom. H); 3,91 (s, 3H, N-CH_3).

$C_{23}H_{20}ClN_2^+ I^-$ (486,8)

Ber.	C 56,75	H 4,14	N 5,75
Gef.	C 56,47	H 4,23	N 5,85

1,3,4-Trimethylimidazoliumiodid (24)



16,4g 4-Methylimidazol werden nach der AAV 2 methyliert. Der Rückstand der getrockneten Chloroform-Phase wird mit Ethylacetat aufgenommen und nach AAV 3 umgesetzt.
Weiße Kristalle aus absol. Ethanol.

Ausbeute: 60%

Schmp.: 158°C Lit.[60]: 160-165°C (hygr.)

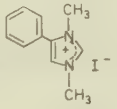
IR-Spektrum (KBr): 3150, 3080, 3020, 1610, 1570, 1450, 1435, 1190, 1180, 1160, 1080, 1050, 850, 790, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,0 ("s", 1H, H-2); 7,45 ("s", 1H, H-5); 3,82 (s, 3H, 1-N-CH_3); 3,76 (s, 3H, 3-N-CH_3); 2,3 (s, angespalten, 3H, =C(I)-CH_3).

$C_6H_{11}N_2^+ I^-$ (238,1)

Ber.	C 30,27	H 4,66	N 11,76
Gef.	C 30,33	H 4,71	N 11,76

1,3-Dimethyl-4-phenylimidazoliumiodid (25)



5,76g 4-Phenylimidazol werden nach der AAV 2 methyliert. Der Rückstand der getrockneten Chloroform-Phase wird nach der AAV 3 in Nitromethan umgesetzt.
Farblose Kristalle aus Isopropanol.

Ausbeute: 82%

Schmp.: 146°C Lit.[28]: 146°C

IR-Spektrum (KBr): 3080, 3020, 1620, 1590, 1580, 1560, 1500, 1470, 1440, 1410, 1360, 1250, 1170, 860, 780, 760, 705, 670, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,3 ("s", 1H, H-2); 8,0 ("s", 1H, H-5); 7,65 (m, 5H, arom. H); 3,95 (s, 3H, 3-N-CH_3); 3,85 (s, 3H, 1-N-CH_3).

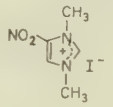
$C_{11}H_{13}N_2^+ I^-$ (300,1)

Ber.	C 44,02	H 4,36	N 9,33
Gef.	C 43,81	H 4,31	N 9,29

1,3-Dimethyl-4-nitroimidazoliumiodid (26)

AAV 3. LM: Ethylacetat.
Zitronengelbe Kristalle aus Methanol/Ethanol (50:50).

Ausbeute: 90%



Schmp.: 174-176°C Lit.[28]: 176°C

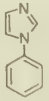
IR-Spektrum (KBr): 3040, 3005, 2830, 1600, 1575, 1530, 1430, 1410, 1390, 1320, 1270, 1160, 880, 840, 730,625.

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O): 9,1 ("s", 1H, H-2, fast ausgetauscht); 8,7 ("s", 1H, H-5); 4,2 (s, 3H, 3-N-CH_3); 4,0 (s, 3H, 1-N-CH_3).

$C_5H_8N_3O_2^+ I^-$ (269,0)

Ber.	C 22,32	H 2,99	N 15,62
Gef.	C 22,34	H 2,97	N 16,00

1-Phenylimidazol



Darstellung nach der Lit.[64].

23,55g Brombenzol, 80 ml Nitrobenzol und 0,6g Kupfer(I)-bromid werden gemischt. Unter Inert-Gas werden 9g Imidazol-Natrium zugefügt. Unter Rühren wird 18h bei RT unter Rückfluß gekocht. Die schwarze Lösung wird filtriert und mit 5proz. HCl extrahiert. Der schwarze HCl-Extrakt wird fünfmal mit 50 ml Ether gewaschen, mit konz. Ammoniak auf pH 8-9 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Nach der Reini-

64) A.F. Pozharskii, B.K. Martsokha und A.M. Simonov, J. Gen. Chem. USSR 33, 994 (1963)

gung des Chloroform-Extrakts über eine kurze Kieselgelsäule wird dieser i. Vak. zur Trockne eingeengt. Nach Kugelrohrdestillation bei 140°C/0,7 Torr erhält man ein gelbes Öl.

Ausbeute: 5%

Schmp. Perchlorat: 140-142°C (Ethanol)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,67 (t, 1H, J= 1,4 Hz, H-2); 8,29 (t, 1H, J= 1,7 Hz, H-5); 7,93 (t, 1H, J= 1,7 Hz, H-4); 7,87-7,56 (m, 5H, arom. H).

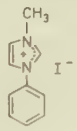
Massenspektrum Base (60°C): 145(12), 144(100, M^+), 143(7,6), 118(9), 117(75), 116(12), 104(5,7), 93(7,1), 91(6,1), 90 (53), 89(17), 77(37), 65(4,3), 64(4,5), 63(6,7), 52(4), 51 (20), 40(4,7), 39(10), 38(5,5).

$C_9H_9N_2^+ \ ClO_4^-$ (244,6)

Ber.	C 44,21	H 3,71	N 11,46
Gef.	C 44,19	H 3,72	N 11,23

1-Methyl-3-phenylimidazoliumiodid (22)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Gelbliche Kristalle aus Isopropanol.



Ausbeute: 50%

Schmp.: 117-118°C Lit.[28]: 118°C

IR-Spektrum (KBr): 3100, 3040, 1600, 1580, 1550, 1495, 1465, 1425, 1360, 1270, 1225, 1070, 905, 815, 760, 685, 615.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,8 ("s", 1H, H-2); 8,29 ("t", 1H, H-5); 7,95 ("t", 1H, H-4); 7,7 (m, 5H, N-C_6H_5); 4,0 (s, 3H, N-CH_3).

$C_{10}H_{11}N_2^+ I^-$ (286,1)

Ber.	C 41,98	H 3,88	N 9,79
Gef.	C 41,90	H 3,08	N 9,[illegible]

1,3-Diphenylimidazoliumacetat (23)

Darstellung nach der Lit.[65].

Zu einer Suspension von 50g fein gepulvertem Natriumamid in 100 ml absol. Ether werden unter Stickstoff durch den Kühler 140 ml Chloracetaldehyddimethylacetal und im Laufe von 10 Min. 182 ml frisch destilliertes Anilin in 100 ml absol. Ether hinzugefügt. Es setzt eine lebhafte Ammoniakentwicklung ein, wobei das Gemisch eine dunkelrote Farbe annimmt. Nach 30 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad wird der Ether abdestilliert und der ölige Rückstand 30 Min. auf dem Ölbad bei 150°C digeriert. Nach Zugabe von Wasser wird das Gemisch mehrfach mit Ether extrahiert. Die getrockneten und eingedampften Etherextrakte werden einer fraktionierten Destillation unterworfen. Man erhält N-(2,2-Dimethoxyethyl)-anilin (23a) als hellgelbes Öl.

Ausbeute: 92%

Sdp.$_{1,5}$: 100-102°C Lit.[65]: Sdp.$_3$: 118-120°C

102g 23a werden mit 88g Phenylsenföl versetzt und 2 d bei RT aufbewahrt. Die ausgefallenen Kristalle [N-(2,2-Dimethoxyethyl)-N,N'-diphenylthioharnstoff (23b)] werden abgesaugt und aus Ether/Petrolether 100/140 umkristallisiert.

Ausbeute: 79%

Schmp.: 92°C Lit.[65]: 92,5°C

65) H.J. Schönherr und H.-W. Wanzlick, Chem. Ber. 103, 1037 (1970)

Alle Daten identisch mit Lit.[65].

5g 23b werden in 50 ml 50proz. Phosphorsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Der Rückstand des Etherextraktes wird zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,3-Diphenylimidazol-2-thion (23c) als farblose Kristalle.

Ausbeute: 10%

Schmp.: 161°C Lit.[65]: 161°C

Alle Daten identisch mit Lit.[65].

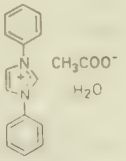
2g 23c werden in 20 ml Eisessig gelöst. Zu der eisgekühlten Lösung werden vorsichtig 2 ml Perhydrol getropft. Nach 1 h Rühren bei RT wird noch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der Rückstand wird zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,3-Diphenylimidazoliumhydrogensulfat (23d) als lange, farblose Nadeln.

Ausbeute: 5%

Schmp.: 168°C Lit.[65]: 168°C

Alle Daten identisch mit Lit.[65].

1g 23d werden in wenig Wasser gelöst und mit 1g Bariumacetat über Nacht stehengelassen. Das ausgefallene Bariumsulfat wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Aus Aceton kristallisiert 23 als Hydrat in langen Nadeln.



Ausbeute: 50%

Schmp.: 96-98°C Lit.[65]: 107-107,5°C (Zers.)

Alle Daten identisch mit Lit.[65].

1-Methylbenzimidazol

AAV 2.
Der Rückstand des Chloroform-Extraktes wird über eine 20cm-Vigreux-Kolonne i. Vak. destilliert. 1-Methylbenzimidazol siedet bei 103-106°C/0,7 Torr und erstarrt beim Abkühlen zu großen, gelben Kristallen.

Ausbeute: 59%

Schmp.: 59-60°C Lit.[31]: 60-61°C

IR-Spektrum (KBr): 3100-2810, 1600, 1495, 1450, 1420, 1350, 1330, 1290, 1250, 1200, 1150, 1130, 1060, 1005, 890, 865, 780, 745, 720.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,9-7,15 (m, 5H, arom. H); 3,7 (s, 3H, N-CH_3).

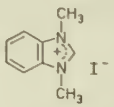
Massenspektrum (40°C): 133(18), 132(100, M^+), 131(45), 105 (4,5), 104(25,7), 103(3), 90(9), 78(9), 77(18), 76(6), 75 (5), 74(4), 66(10), 65(8), 64(11), 63(14), 62(5), 52(5), 51(9), 50(7,5), 40(6), 39(11), 38(7), 37(6).

$C_8H_8N_2$ (132,2)

Ber.	C 72,70	H 6,10	N 21,19
Gef.	C 72,57	H 6,07	N 21,46

1,3-Dimethylbenzimidazoliumiodid (27)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Feine, weiße Kristalle aus Methanol.



Schmp.: 190-193°C Lit.[66]: 189-192°C

66) A.V. Eltsov, Zh. Org. Khim. 3, 205 (1967)

Ausbeute: 96%

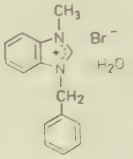
IR-Spektrum (KBr): 3140, 3060, 1610, 1600, 1575, 1470, 1450, 1345, 1280, 1225, 1140, 1110, 1025, 1015, 850, 760.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,68 (s, 1H, H-2); 8,15-7,6 (m, 4H, arom. H); 4,1 (s, 6H, N-CH_3).

$C_9H_{11}N_2^+ I^-$ (274,1)

Ber.	C 39,44	H 4,04	N 10,22
Gef.	C 39,14	H 4,18	N 10,09

1-Benzyl-3-methylbenzimidazoliumbromid (28)



2,64g 1-Methylbenzimidazol und 10,26g Benzylbromid werden nach der AAV 3 in Ethylacetat umgesetzt. Die Substanz kristallisiert aus absol. Aceton/absol. Ethanol (9:1) in feinen, weißen Prismen mit einem mol Kristallwasser. Dieses läßt sich auch durch scharfes Trocknen nicht entfernen.

Ausbeute: 68%

Schmp.: 164-166°C Lit.[67]: 78-80°C

IR-Spektrum (KBr): 3040, 2900, 1610, 1580, 1500, 1480, 1460, 1425, 1360, 1350, 1280, 1205, 1200, 1180, 1130, 1095, 1020, 775, 755, 710, 660.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 11,2 (s, 1H, H-2); 8,2-7,35 (m, 9H, arom. H); 5,9 (s, 2H, N-CH_2-Ph); 4,18 (s, 3H, N-CH_3), 3,38 (s, 2H, H_2O).

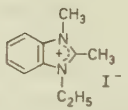
67) A.R. Katritzky, G.H. Millet, H.M. Noor und F.S. Yates, J. Org. Chem. 43, 3957 (1978)

$C_{15}H_{15}N_2^+ Br^- xH_2O$ (321,2)

Ber.	C 56,08	H 5,35	N 8,72
Gef.	C 56,41	H 5,34	N 8,79

1-Ethyl-2,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (29)

AAV 3. LM: Ethylacetat.
Weißes Pulver.



Ausbeute: 98%

Schmp.: 188-189°C Lit.[68]: 188-190°C

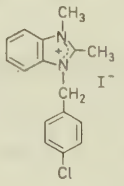
IR-Spektrum (KBr): 3040, 2980, 1610, 1530, 1480, 1445, 1420, 1385, 1360, 1255, 1090, 1060, 1020, 950, 800, 770, 750.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6/$CDCl_3$ 1:1): 8,04-7,56 (m, 4H, arom. H); 4,58 (q, 2H, J= 7 Hz, -$\underline{CH_2}$-CH_3); 4,05 (s, 3H, N-CH_3); 2,98 (s, 3H, =C(I)-CH_3); 1,47 (t, 3H, J= 7 Hz, -CH_2-$\underline{CH_3}$).

$C_{11}H_{15}N_2^+ I^-$ (302,2)

Ber.	C 43,73	H 5,00	N 9,27
Gef.	C 43,75	H 4,92	H 9,24

1-(4-Chlorbenzyl)-2,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (30)



10g 1-(4-Chlorbenzyl)-2-methylbenzimidazolhydrochloridmonohydrat werden in 100 ml 10proz. NaOH suspendiert und mehrfach mit Ether extrahiert. Der getrocknete Etherextrakt wird eingeengt und das zurückbleibende farblose Öl nach AAV 3 in Ethylacetat um-

68) D.D. Dalgatov und A.M. Simonov. J. Gen. Chem. USSR 33, 1007 (1963)

gesetzt.
Feine, weiße Kristalle aus Methanol/Ethanol (9:1)

Ausbeute: 86%

Schmp.: 223-225°C (Zers.)

IR-Spektrum (KBr): 3030, 2940, 1610, 1530, 1490, 1475, 1410, 1350, 1285, 1095, 1085, 1050, 1015, 840, 790, 765, 750.

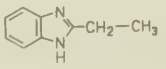
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,1-7,48 (m, 4H, arom. H); 7,43 (s, 4H, arom. H); 5,83 (s, 2H, N-CH_2-Ph); 4,02 (s, 3H, N-CH_3); 2,93 (s, 3H, =C(I)-CH_3).

$C_{16}H_{16}ClN_2^+ I^-$ (398,6)

Ber.	C 48,21	H 4,29	N 7,03
Gef.	C 48,27	H 4,12	N 7,05

2-Ethylbenzimidazol (82)

AAV 1. Propionsäure. Reaktionsdauer: 40 Min.
Farblose Nadeln aus Wasser.



Ausbeute: 90%

Schmp.: 172°C Lit.[69]: 172-173°C

IR-Spektrum (KBr): 3180-2500, 1625, 1590, 1550, 1460, 1440, 1430, 1410, 1380, 1330, 1275, 1225, 970, 945, 870, 830, 795, 770, 750.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 12-10 nur durch Integral zu erkennen (1H, austauschbar, N-H); 7,3 (m, 4H, arom. H); 2,85 (q, 2H, J= 7 Hz, -CH_2-CH_3); 1,3 (t, 3H, J= 7 Hz, -CH_2-CH_3).

---

69) Y. KANACKA, Chem. Pharm. Bull. 12, 773 (1964)

Massenspektrum (95°C): 147(6), 146(58, M^+), 145(100), 131 (20), 119(5,5), 118(11), 104(6,6), 92(11), 91(6), 90(6), 77(11), 65(11), 63(12), 52(6), 40(7), 39(9,3), 38(5,3).

$C_9H_{10}N_2$ (146,2)

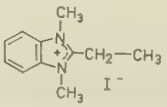
Ber.	C 73,94	H 6,89	N 19,16
Gef.	C 73,81	H 6,81	N 19,08

2-Ethyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (31)

2-Ethylbenzimidazol wird nach AAV 2 methyliert. Der Rückstand der Chloroform-Phase wird ohne weitere Aufarbeitung in Nitromethan nach der AAV 3 umgesetzt.
Weißes Pulver aus Ethanol.

Ausbeute: 63%

Schmp.: 211-213°C Lit.[70]: 218-220°C
Lit.[71]: 198°C



IR-Spektrum (KBr): 3030, 2940, 1610, 1530, 1480, 1250, 1130, 1075, 1060, 1010, 850, 780, 770.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,2-7,65 (m, 4H, arom. H); 4,1 (s, 6H, N-CH_3); 3,4 (q, 2H, J= 8 Hz, -CH_2-CH_3); 1,35 (t, 3H, J= 8 Hz, -CH_2-CH_3).

$C_{11}H_{15}N_2^+ I^-$ (302,2)

Ber.	C 43,73	H 5,00	N 9,27
Gef.	C 43,72	H 4,90	N 9,16

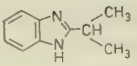
---

70) J.L. Aubagnac, J. Elguero, R. Jacquier und R. Robert, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 2184

71) J. Bourson, Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 525

2-Isopropylbenzimidazol (83)

AAV 1. Isobuttersäure. Reaktionsdauer 4 h.
Weiße Nadeln aus Wasser.



Ausbeute: 60%

Schmp.: 234-236°C Lit.[72]: 234-236°C

IR-Spektrum (KBr.): 3080-2600, 1590, 1530, 1450, 1410, 1320, 1275, 1240, 1215, 1160, 1090, 1020, 1000, 930, 760, 750, 740.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 12,25 (s, breit, 1H, austauschbar, N-H); 7,55-7,0 (m, 4H, arom. H); 3,1 (m, 1H, $-\underset{\displaystyle CH_3}{\underline{CH}}-CH_3$); 1,35 (d, 6H, J= 7 Hz, $-\underset{\displaystyle \underline{CH_3}}{CH}-\underline{CH_3}$).

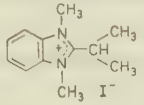
Massenspektrum (100°C): 161(3,9), 160(34, M^+), 159(25), 146 (21), 145(100), 132(5), 119(6,8), 118(5.5), 92(17), 91(4,2), 77(2,9), 73(3,9), 65(8,4), 64(4), 63(4,6), 41(3,6), 39(6,6).

$C_{10}H_{12}N_2$ (160,2)

Ber.	C 74,96	H 7,55	N 17,48
Gef.	C 75,02	H 7,52	N 17,46

2-Isopropyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (32)

2-Isopropylbenzimidazol wird nach der AAV 2 methyliert. Der Rückstand der Chloroform-Phase wird ohne weitere Aufarbeitung nach der AAV 3 in Nitromethan umgesetzt.
Weiße Blättchen aus Isopropanol/Ethanol (2:1).



Ausbeute: 64%

72) T. NISHIWAKI, J. Chem. Soc. C 1968, 428

Schmp.: 270-272°C

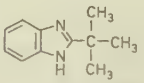
IR-Spektrum (KBr): 3020, 2970,1530, 1480, 1420, 1355, 1340, 1270, 1140, 1080, 1010, 810, 760, 750.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,05-7,5 (m, 4H, arom. H); 4,07 (s, 6H, N-CH_3); 3,8 (m, 1H, -CH-CH_3); 1,51 (d, 6H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).
CH_3 CH_3

$C_{12}H_{17}N_2^+ I^-$ (316,2)

Ber.	C 45,58	H 5,42	N 8,86
Gef.	c 45,29	H 5.35	N 8,80

2-tert-Butylbenzimidazol (84)



Darstellung nach der Lit.[73].

11,8g(0,1 mol) Benzimidazol, 1,69g(0,01 mol) Silbernitrat und 51g(0,5 mol) Pivalinsäure werden in 100 ml 10proz. Schwefelsäure gelöst und auf 70°C erwärmt. Eine Lösung von 22,8g(0,1 mol) Ammoniumperoxodisulfat in 50 ml Wasser wird innerhalb von 10 Min. zugetropft. Nach Beendigung der CO_2-Entwicklung wird 20 Min. gerührt und erwärmt. Dann wird die Lösung auf Eis gegossen und ammoniakalisiert. Es wird mehrfach mit Chloroform/Methanol (9:1) extrahiert. Der organische Extrakt, der die Ausgangsverbindung und 2-tert-Butylbenzimidazol enthält, wird eingeengt und mit Methylenchlorid aufgekocht. Dabei geht die Ausgangsverbindung in Lösung, während sich 84 als weißes Pulver abscheidet.

Ausbeute: 54%

---

73) F. Minisci, R. Bernardi, F. Pertini, R. Gallo und P. Perchinummo, Tetrahedron 27, 3575 (1971)

Schmp.: 315°C Lit.[74]: 315°C

IR-Spektrum (KBr): 3080-2660, 1530, 1485, 1450, 1410, 1360, 1310, 1280, 1240, 1225, 1180, 1020, 995, 790, 770, 750, 730.

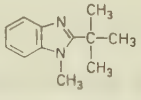
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6/$CDCl_3$ 1:1): 11,9 (s, breit, 1H, austauschbar, N-H); 7,49-7,03 (m, 4H, arom. H); 1,44 (s, 9H, tert-Butyl).

Massenspektrum (80°C): 175(3,8), 174(32, M^+), 173(23), 160 (11), 159(100), 157(3,6), 133(3,2), 132(9,7), 119(14), 118 (11), 92(10), 91(6,2), 66(3,8), 65(7,3), 64(4,6), 63(4,7), 41(8,1), 39(8,6).

$C_{11}H_{14}N_2$ (174,2)

Ber.	C 75,82	H 8,09	N 16,07
Gef.	C 75,88	H 8,33	N 15,97

2-tert-Butyl-1-methylbenzimidazol (172)



2,2g 2-tert-Butylbenzimidazol (84) werden in 250 ml absol. Dioxan suspendiert. Dazu werden 1,5g Natriumhydrid in Paraffin gegeben. Unter Stickstoffbegasung wird auf 60°C erwärmt und 40 Min. gerührt. Anschließend werden in die auf 12°C abgekühlte Lösung 1,3 ml Fluorsulfonsäuremethylester getropft. Die Lösung wird 2 h bei RT gerührt, auf Eis gegossen und mit verd. H_2SO_4 angesäuert. Mit Ether wird das Paraffin extrahiert, dann mit verd. NaOH alkalisiert und erneut mit Ether extrahiert. Der Rückstand des Etherextraktes wird bei 145°C/2 Torr am Kugelrohr destilliert.
Farbloses Öl.

Ausbeute: 85%

---

74) H.J. KABBE, Chem. Ber. 102, 1447 (1969)

Schmp. Perchlorat: 196-198°C (Ethanol)

IR-Spektrum Perchlorat (KBr): 2980, 1535, 1510, 1480, 1375, 1320, 1260, 1240, 1200, 1150, 1100, 1015, 790, 770, 640, 630.

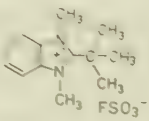
^{1}H-NMR-Spektrum Perchlorat (DMSO-d_6): 8,05-7,5 (m, 4H, arom. H); 4,15 (s, 3H, N-CH_3); 1,6 (s, 9H, tert-Butyl).

Massenspektrum Perchlorat (70 eV): 188(6,8), 188(45, M^+), 187(50), 174(13), 173(100), 157(7,8), 147(11), 146(84), 145 (6,8), 133(23), 132(8,9), 131(21), 104(7,4), 102(6,3), 10[illegible] (12), 92(10), 85(6,3), 83(18), 78(5,7), 77(16), 67(15), 63 (7,4), 51(10), 41(17), 39(15).

$C_{12}H_{17}N_2^+ ClO_4^-$ (288,7)

Ber.	C 49,92	H 5,93	N 9,70
Gef.	C 49,84	H 6,09	N 9,60

2-tert-Butyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumfluorsulfonat (33)



2,3g 2-tert-Butyl-1-methylbenzimidazol werden in 50 ml absol. Ether gelöst. Unter Kühlung werden vorsichtig 2 ml Fluorsulfonsäuremethylester zugetropft. Nach fünfstündigem Erhitzen unter Rückfluß wird das ausgefallene Salz abgesaugt und aus absol. Ethanol umkristallisiert. Feine, weiße Kristalle.

Ausbeute: 82%

Schmp.: 262-264°C

IR-Spektrum (KBr): 3020, 2960, 1505, 1490, 1410, 1375, 1310, 1290, 1265, 1185, 1160, 1150, 1130, 1110, 1080, 1050, 1005, 820, 790, 770, 760.

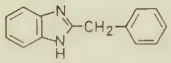
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,1-7,55 (m, 4H, arom. H); 4,2

(s, 6H, N-CH_3): 1.75 (s, 9H, tert-Butyl).

$C_{13}H_{19}N_2^+ FSO_3^-$ (302,4)

Ber. C 51,64 H 6,33 N 9,26
Gef. C 51,45 H 6.27 N 9,40

2-Benzylbenzimidazol (88)



Methode A nach der Lit.[30].

6g 1,2-Phenylendiamin werden mit 16,6g Phenylessigsäure 6 h auf 140°C erhitzt. Das schwarze Öl wird mit 10proz. HCl aufgenommen, 30 Min. mit Aktivkohle gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit konz. Ammoniak auf pH 8-9 gebracht. Die ausgefallene Base wird abgesaugt und aus 70proz. Ethanol umkristallisiert. Lange, farblose Nadeln.

Ausbeute: 50%

Methode B:

6g 1,2-Phenylendiamin werden mit 16,6g Phenylessigsäure in 60 ml Phosphoroxychlorid 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird vorsichtig mit Eis hydrolysiert und wie bei Methode A aufgearbeitet.

Ausbeute: 50%

Schmp.: 188-190°C Lit.[75]: 191°C

IR-Spektrum (KBr): 3160-2500, 1530, 1495, 1455, 1450, 1430, 1325, 1270, 1225, 1150, 1025, 1015, 1000, 930, 850, 770, 750, 725, 700.

---

75) F.E. King und R.M. Acheson, J. Chem. Soc. 1949, 1396

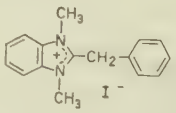
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 12,2 (s, 1H, austauschbar, N-H); 7,97-6,98 (m, 9H, arom. H); 4,15 (s, 2H, N-CH_2-Ph).

Massenspektrum (130°C): 209(10), 208(77, M^+), 207(100), 206 (15), 205(5,6), 167(26), 131(5,8), 113(8,1), 104(7,4), 103 (9,5), 91(13), 77(7,2), 76(5,6), 71(14), 70(13), 65(12), 63 (7), 57(21), 55(8,6), 51(7,7), 50(5,3), 43(14), 41(21), 39 (13).

$C_{14}H_{12}N_2$ (208,3)

Ber.	C 80,74	H 5,81	N 13,45
Gef.	C 80,78	H 5,94	N 13,49

2-Benzyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (34)



2-Benzylbenzimidazol wird nach der AAV 2 methyliert. Der Rückstand der Chloroform-Phase wird ohne weitere Aufarbeitung nach der AAV 3 in Aceton umgesetzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt und mit absol. Ether gewaschen. Beim Umkristallisieren sowie unter Licht- und Lufteinwirkung zersetzen sich die weißen Kristalle schnell zu einer braunen Masse.

Ausbeute: 64%

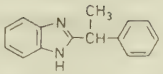
Schmp.: ab 203°C Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3020, 1535, 1490, 1475, 1455, 1360, 1200, 1140, 1020, 790, 765, 750, 730, 700.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,09-7,62 (m, 4H, arom. H); 7,36 (s, 5H, arom. H); 4,85 (s, 2H, N-CH_2-Ph); 4,05 (s, 6H, N-CH_3).

Von dem leicht zersetzlichen Salz konnte keine zufriedenstellende Elementaranalyse erhalten werden.

2-(α-Methylbenzyl)-benzimidazol (89)



AAV 1. 2-Phenylpropionsäure.
Reaktionsdauer 20 h.
Weiße Blättchen aus 70proz. Ethanol.

Ausbeute: 50%

Schmp.: 205-207°C

IR-Spektrum (KBr): 3090-2680, 1620, 1590, 1530, 1495, 1450, 1420, 1310, 1280, 1265, 1230, 1060, 1050, 1030, 1020, 1010, 1000, 980, 930, 800, 770, 750, 730, 700, 680.

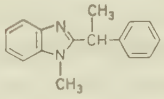
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6/$CDCl_3$ 1:1): 7,53-7,0 (m 9H, arom. H); 4,35 (q, 1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3): 1,71 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3). Kein N-H-Signal.

Massenspektrum (150°C): 223(17), 222(96, M^+), 221(100), 219 (5,2), 208(22), 207(63), 206(39), 205(12), 194(7,2), 146 (6,7), 145(63), 131(17), 119(8), 118(6), 111(5,9), 110(6,3), 107(8), 105(8,5), 104(8), 103(50), 102(8,3), 92(9,8), 91 (12), 90(6), 89(6,7), 79(8,4), 78(6,7), 77(25), 76(5,5), 65 (14), 64(7,2), 63(12), 52(6,5), 51(15), 50(5,8), 39 (17).

$C_{15}H_{14}N_2$ (222,3)

Ber. C 57,06 H 4,79 N 8,32
Gef. C 57,09 H 5,09 N 8,25

1-Methyl-2-(α-methylbenzyl)-benzimidazol (173)



7.37g 2-(α-Methylbenzyl)-benzimidazol (89) werden in 250 ml absol. Dioxan suspendiert und mit 1,09g Natriumhydrid in Paraffin unter leichtem Erwärmen 1 h gerührt. In die auf 10°C abgekühlte Lösung werden 3 ml

Fluorsulfonsäuremethylester langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird der Ansatz auf Eis gegossen, angesäuert und mit Ether extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Phase mit verd. NaOH auf pH 9 gebracht und die Base mit Ether extrahiert. Der Rückstand dieser Ether-Phase ergibt nach sc Reinigung ein hellgelbes Öl, das in das Perchlorat überführt wird. Weiße Nadeln aus absol. Ethanol.

Ausbeute: 66%

Schmp.: 150°C

IR-Spektrum (KBr): 3420-2750, 1520, 1490, 1470, 1390, 1255, 1100, 1010, 1005, 780, 760, 730, 710, 640, 630.

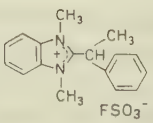
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,0-8,0 (nur durch Integral zu erkennen, 1H, austauschbar, N-H); 8,0-7,5 (m, 4H, arom. H); 7,38 (s, 5H, arom. H); 5,02 (q, 1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3); 3,9 (s, 3H, N-CH_3); 1,86 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).

Massenspektrum (230°C): 237(13), 236(88, M^+), 235(100), 221 (22), 220(17), 219(7), 207(13), 206(8,6), 205(13), 159(33), 145(52), 110(15), 105(7,3), 103(13), 91(7,1), 79(9), 78(7,9), 77(30), 67(8,9), 63(8,8), 51(24), 50(7,7), 39(13).

$C_{16}H_{17}N_2^+ ClO_4^-$ (336,8)

Ber.	C 57,06	H 4.79	N 8,32
Gef.	C 57,09	H 5,09	N 8,25

1,3-Dimethyl-2-(α-methylbenzyl)-benzimidazoliumfluorsulfonat (35)



4g 1-Methyl-2-(α-methylbenzyl)-benzimidazol werden mit 3,3 ml Fluorsulfonsäuremethylester in 100 ml absol. Dioxan 2 h unter Rückfluß gekocht. Das LM wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit verd. Ammoniak neutralisiert. Mit Ether wird die nicht umge-

setzte Base extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Phase mit Ammoniumsulfat gesättigt und Salz 35 mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand des getrockneten Chloroform-Extraktes wird aus Ethanol umkristallisiert. Weiße Kristalle.

Ausbeute: 25%

Schmp.: 149-150°C

IR-Spektrum (KBr): 3060, 2960, 1610, 1530, 1490, 1480, 1290, 1140, 1070, 1040, 1015, 790, 765, 730, 710.

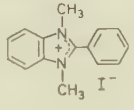
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,1-7,6 (m, 4H, arom. H); 7,4 (s, 5H, arom. H); 5,38 (q, 1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3); 3,9 (s, 6H, N-CH_3); 1,88 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).

$C_{17}H_{19}N_2^+ FSO_3^-$ (350,4)

Ber.	C 58,27	H 5,46	N 7,99
Gef.	C 58,42	H 5,49	N 8,04

1,3-Dimethyl-2-phenylbenzimidazoliumiodid (36)

2-Phenylbenzimidazol wird nach der AAV 2 methyliert. Der Rückstand der Chloroform-Phase wird ohne weitere Aufarbeitung nach der AAV 3 in Nitromethan umgesetzt.
Farblose, glänzende Nadeln aus Ethanol.



Ausbeute: 82%

Schmp.: 279-281°C Lit.[76]: 264-265°C

IR-Spektrum (KBr): 3010, 1605, 1510, 1485, 1470, 1400, 1355, 1080, 1020, 820, 760, 695.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): 8,0-7,6 (m, 9H, arom. H); 3,95 (s, 6H, N-CH_3).

---

76) M.J. Cook und A.R. Katritzky, Tetrahedron 32, 1773 (1976)

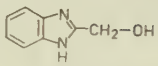
$C_{15}H_{15}N_2^+ I^-$ (350,2)

Ber. C 51,45 H 4,32 N 7,99
Gef. C 51,51 H 4,50 N 7,81

2-Hydroxymethylbenzimidazol (85)

AAV 1. Glykolsäure. Reaktionsdauer 1 h.
Farblose Nadeln aus Wasser.

Ausbeute: 58%



Schmp.: 171-173°C Lit.[29]: 171-172°C

IR-Spektrum (KBr): 3300-2600, 1490, 1440, 1345, 1270, 1210, 1060, 1040, 1010, 1000, 900, 830, 770, 750, 740, 680.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 12,5 (s, breit, 1H, austauschbar, N-H); 7,35 (m, 4H, arom. H); 5,8 (s, breit, 1H, austauschbar, -CH_2-OH); 4,85 ("s", 2H, -CH_2-OH).

Massenspektrum (145°C): 149(12), 148(100, M^+), 147(50), 131 (22), 130(50), 119(76), 118(28), 103(44), 92(28), 91(40), 90 (32), 77(14), 65(32), 64(35), 63(36), 52(20), 39(28).

$C_8H_8N_2O$ (148,2)

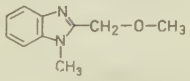
Ber. C 64,85 H 5,44 N 18,91
Gef. C 64,51 H 5,45 N 18,98

Methylierung von 2-Hydroxymethylbenzimidazol (85)

Bei der Methylierung von 2-Hydroxymethylbenzimidazol nach der AAV 2 erhält man neben 2-Hydroxymethyl-1-methylbenzimidazol auch 2-Methoxymethyl-1-methylbenzimidazol (174). Das Gemisch wird sc getrennt.

Säule: l= 50 cm, Ø= 7 cm, Sorbens: Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform mit 0,1% Methanol, Methanolanteil steigend bis 5%.

2-Methoxymethyl-1-methylbenzimidazol (174)



Base: Hellgelbes Öl.
Perchlorat: Weiße Nadeln aus Ethanol.

Ausbeute: 27%

Schmp. Perchlorat: 126-127,5°C

IR-Spektrum Perchlorat (KBr): 2930, 2830, 1540, 1470, 1440, 1380, 1360, 1205, 1165, 1110, 1070, 1010, 980, 930, 760, 625.

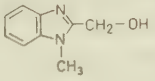
^{1}H-NMR-Spektrum Perchlorat (DMSO-d_6): 12,5 (s, breit, 1H, austauschbar, N-H); 7,75 (m, 4H, arom. H); 5,1 (s, 2H, -CH_2-); 3,95 (s, 3H, N-CH_3); 3,5 (s, 3H, O-CH_3).

Massenspektrum Perchlorat (200°C): 176(21, M^+), 147(11), 146 (100), 145(56), 132(10), 131(69), 118(6,9), 105(6,2), 104 (16), 103(6,9), 92(13), 78(8,1), 77(25), 76(6,9), 67(8,4), 63(8,1), 51(16), 45(11), 39(7,8).

$C_{10}H_{13}N_2O^+ ClO_4^-$ (276,7)

Ber.	C 43,41	H 4,74	N 10,13
Gef.	C 43,32	H 4,88	N 10,16

2-Hydroxymethyl-1-methylbenzimidazol



Base: Weißes Pulver aus Wasser.
Perchlorat: Weiße Schuppen aus Ethanol.

Ausbeute: 64%

Schmp. Base: 144-145°C Lit.[77]: 143-144°C

Schmp. Perchlorat: 175-177°C

IR-Spektrum Base (KBr): 3150, 2850, 1500, 1480, 1440, 1400, 1360, 1340, 1290, 1250, 1220, 1040, 970, 870, 775, 760, 740, 730.

^{1}H-NMR-Spektrum Base (DMSO-d_6): 7,7-7,1 (m, 4H, arom. H); 5,62 (t, 1H, austauschbar, J= 6 Hz, $-CH_2-\underline{OH}$); 4,75 (d, nach Austausch s, 2H, J= 6 Hz, $-\underline{CH_2}-OH$); 3,85 (s, 3H, $N-CH_3$).

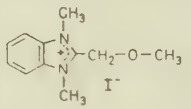
Massenspektrum Base (120°C): 163(11), 162(100, M^+), 161(61), 145(29), 133(45), 132(13), 131(32), 119(16), 118(11), 104 (16), 92(35), 90(8,7), 78(9), 77(29), 76(10), 67(8,4), 63 (8,1), 51(16), 45(11), 39(7,8).

$C_9H_{11}N_2O^+ \ ClO_4^-$ (262,7)

Ber.	C 41,15	H 4,22	N 10,66
Gef.	C 40,98	H 4,20	N 10,75

2-Methoxymethyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (93)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Gelbliche Kristalle aus Ethanol.



Ausbeute: 74%

Schmp.: ab 180°C Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3020, 2930, 1540, 1490, 1470, 1410, 1350, 1195, 1100, 1035, 810, 770.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,85 (m, 4H, arom. H); 5,1 (s, 2H, $-CH_2-$); 4,1 (s, 6H, $N-CH_3$); 3,45 (s, 3H, $O-CH_3$).

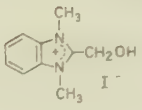
77) G.K. HUGHES und F. LIONS,
J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 71, 209 (1938)

$C_{11}H_{15}N_2O^+ \ I^-$ (318,2)

Ber. C 41,53 H 4,75 N 8,80
Gef. C 41,72 H 4,99 N 8,81

2-Hydroxymethyl-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (90)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Lange, farblose Nadeln aus Ethanol.



Ausbeute: 71%

Schmp.: 187-188°C Lit.[78]: 187-188°C

IR-Spektrum (KBr): 3200, 3040, 1610, 1535, 1470, 1430, 1405, 1350, 1230, 1040, 1025, 870, 795, 770, 750.

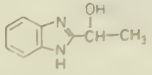
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,1-7,5 (m, 4H, arom. H); 6,1 (t, austauschbar, 1H, J= 6 Hz, $-CH_2-\underline{OH}$); 5,05 (d, nach Austausch s, 2H, J= 6 Hz, $-\underline{CH_2}-OH$); 4,1 (s, 6H, $N-CH_3$).

$C_{10}H_{13}N_2O^+ \ I^-$ (304,1)

Ber. C 39,49 H 4,31 N 9,21
Gef. C 39,52 H 4,14 N 9,16

2-(1-Hydroxyethyl)-benzimidazol (86)

AAV 1. Milchsäure. Reaktionsdauer 1 h.
Feine, farblose Kristalle aus Wasser.



Ausbeute: 79%

Schmp.: 178°C Lit.[29]: 178-179°C

78) W.A. Zakharova, C.A. 47, 12367e

IR-Spektrum (KBr): 3460-2980, 1620, 1590, 1485, 1460, 1430, 1370, 1330, 1310, 1280, 1220, 1150, 1100, 1080, 1050, 1010, 990, 925, 910, 900, 840, 800, 770, 745.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 12-11 (nur durch Integral zu erkennen, 1H, austauschbar, N-H); 7,4 (m, 4H, arom. H); 5,85 (s, breit, 1H, austauschbar, OH); 5,0 (q, 1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3); 1,5 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).

Massenspektrum (130°C): 163(6,9), 162(65, M^+), 147(54), 1'5 (27), 144(37), 143(33), 120(12), 119(100), 118(35), 117(7), 92(31), 91(37), 90(15), 65(31), 64(27), 63(27), 59(5,8), 52 (11), 51(6,5), 45(7,7), 43(13), 39(18).

$C_9H_{10}N_2O$ (162,2)

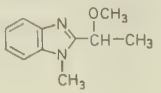
Ber.	C 66,65	H 6,21	N 17,27
Gef.	C 66,26	H 6,29	N 17,26

Methylierung von 2-(1-Hydroxyethyl)-benzimidazol (86)

Bei der Methylierung von 2-(1-Hydroxyethyl)-benzimidazol (86) nach der AAV 2 entstehen 2-(1-Hydroxyethyl)-1-methylbenzimidazol und 2-(1-Methoxyethyl)-1-methylbenzimidazol (175). Die Produkte werden sc getrennt.
Säule: l= 50 cm, Ø= 7 cm, Sorbens: Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform mit 0,1% Methanol, Methanol-Anteil steigend bis 5%.

2-(1-Methoxyethyl)-1-methylbenzimidazol (175)

Base: Nach Kugelrohrdestillation bei 95°C/0,1 Torr halbfeste weiße Masse.
Perchlorat: Weiße Kristalle aus Ethanol.



Ausbeute: 5%

Schmp. Perchlorat: 123-124°C

IR-Spektrum Perchlorat (KBr): 3140, 1530, 1485, 1465, 1350, 1260, 1195, 1130-1060, 1010, 910, 760, 750, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum Base ($CDCl_3$): 7,8 (m, 1H, arom. H); 7,35 (m, 3H, arom. H); 4,92 (q, 1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3); 3,9 (s, 3H, N-CH_3); 3,35 (s, 3H, O-CH_3); 1,7 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).

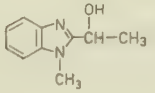
Massenspektrum Base (40°C): 190(23, M^+), 175(12), 161(9,6). 160(90), 159(100), 147(6,9), 146(9,3), 145(4,5), 143(4,8), 133(9,3), 132(14), 131(24), 118(5,5), 106(5,2), 104(8,6), 92 (8,9), 91(4,6), 90(5,3), 78(6,5), 77(20), 76(6,2), 65(4,5), 63(7,9), 59(19), 51(10), 43(8,3), 41(5,2), 39(8,6).

$C_{11}H_{15}N_2O^+ \ ClO_4^-$ (290,7)

Ber.	C 45,45	H 5,20	N 9,64
Gef.	C 45,50	H 5,24	N 9,65

2-(1-Hydroxyethyl)-1-methylbenzimidazol

Weißes Pulver aus Wasser.



Ausbeute: 51%

Schmp.: 125°C Lit.[79]: 82-83°C

IR-Spektrum (KBr): 3200-3100, 2980, 1610, 1480, 1390, 1370, 1330, 1295, 1280, 1240, 1150, 1100, 1075, 1030, 1005, 895, 830, 770, 755, 745, 735.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,75-7,15 (m, 4H, arom. H); 5,65 (d, 1H, austauschbar, J= 6 Hz, OH); 5,1 (m, 1H, nach Austausch q mit J= 7 Hz, -CH-CH_3); 3,9 (s, 3H, N-CH_3); 1,65 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).

79) B.H. Chase und J.M. Evans, J. Chem. Soc. 1964, 4825

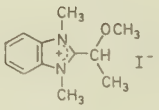
Massenspektrum (75°C): 177(7,4), 176(58, M^+),175(11), 174 (9,4), 162(10), 161(100), 160(11), 159(52),158(13), 157(17), 133(58), 132(26), 131(57), 119(6,7), 118(14), 92(45), 91 (10), 90(12), 78(13), 77(39), 76(11), 65(15), 64(13), 63 (17), 52(7,4), 51(19), 50(8,7), 45(7,4), 43(15), 39(15).

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,2)

Ber.	C 68,16	H 6,86	N 15,89
Gef.	C 68,45	H 6,96	N 15,77

2-(1-Methoxyethyl)-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (94)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Farblose Nadeln aus Ethanol.



Ausbeute: 88%

Schmp.: ab 240°C Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3020, 2940, 2820, 1530, 1485, 1375, 1350, 1260, 1220, 1120, 1060, 1025, 1010, 1000, 880, 770.

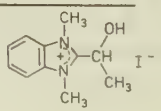
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,9 (m, 4H, arom. H); 5,45 (q, 1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3); 4,2 (s, 6H, N-CH_3); 3,4 (s, 3H, O-CH_3); 1,68 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).

$C_{12}H_{17}N_2O^+$ I^- (332,2)

Ber.	C 43,39	H 5,16	N 8,43
Gef.	C 43,63	H 5,09	N 8,41

2-(1-Hydroxyethyl)-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (91)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Farblose Rhomben aus Ethanol.



Ausbeute: 82%

Schmp.: 195-197°C Lit.[48]: 196-198°C (Zers.)

IR-Spektrum (KBr): 3170, 3020, 1610, 1530, 1480, 1410, 1340, 1270, 1215, 1130, 1115, 1065, 1040, 1025, 920, 775.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): identisch mit Lit.[48].

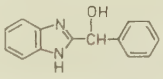
$C_{11}H_{15}N_2O^+ I^-$ (318,2)

Ber. C 41,52 H 4,75 N 8,80
Gef. C 41,51 H 4,81 N 8,76

2-(α-Hydroxybenzyl)-benzimidazol (87)

AAV 1. Mandelsäure. Reaktionsdauer 50 Min.
Schimmernde, weiße Blättchen aus 50proz. Ethanol.

Ausbeute: 52%



Schmp.: 205-207°C Lit.[29]: 202-203°C

IR-Spektrum (KBr): 3250, 3030, 2800, 2650, 1620, 1530, 1500, 1460, 1440, 1310, 1295, 1280, 1260, 1190, 1050, 1025, 920, 770, 740, 700.

Massenspektrum (130°C): 225(9), 224(54, M^+), 223(21), 208 (12), 207(29), 206(63), 205(34), 195(15), 194(25), 147(32), 119(95), 118(62), 105(55), 103(21), 93(11), 92(27), 91(40), 90(20), 89(12), 79(20), 78(15), 77(100), 76(13), 65(27), 64 (12), 63(25), 52(14), 51(38), 50(13), 40(11), 39(27), 38(10).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 12,5 (s, 1H, austauschbar, N-H); 7,6-7,0 (m, 9H, arom. H); 6,5/5,94 (AB, 2H, $|J_{AB}|$= 3,6 Hz, nach Austausch s bei 5,94, -CH(OH)-).

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224,3)

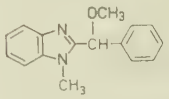
Ber.	C 74,98	H 5,39	N 12,49
Gef.	C 74,92	H 5,39	N 12,47

Methylierung von 2-(α-Hydroxybenzyl)-benzimidazol (87)

Bei der Methylierung von 2-(α-Hydroxybenzyl)-benzimidazol nach der AAV 2 entstehen 2-(α-Hydroxybenzyl)-1-methylbenzimidazol und 2-(α-Methoxybenzyl)-1-methylbenzimidazol (176). Die Produkte werden sc getrennt.
Säule: l= 50 cm, Ø= 7 cm, Sorbens: Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform mit 0,1% Methanol, Methanol-Anteil steigend bis 4%.

2-(α-Methoxybenzyl)-1-methylbenzimidazol (176)

Base: Zähflüssiges, farbloses Öl.
Perchlorat: Weiße Nadeln aus Ethanol.



Ausbeute: 20%

Schmp. Perchlorat: 125°C

IR-Spektrum Perchlorat (KBr): 2950, 1530, 1485, 1460, 1320, 1255, 1200, 1100, 970, 880, 790, 760, 725, 710, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 11-10 (nur durch Integral zu erkennen, 1H, austauschbar, N-H); 8,05-7,5 (m, 4H, arom. H); 7,55 (s, 5H, arom. H); 6,3 (s, 1H, -CH-Ph); 3,95 (s, 3H, N-CH_3); 3,55 (s, 3H, O-CH_3).

Massenspektrum Perchlorat (180°C): 252(7,5, M^+), 237(12), 223(13), 222(80), 221(60), 220(9,5), 219(8,5), 207(17), 206 (12), 205(15), 180(10), 131(40), 121(35), 110(32), 105(33), 103(14), 91(45), 89(11), 83(14), 78(17), 77(100), 76(12), 67 14), 65(11), 63(14), 51(40), 44(20), 39(15).

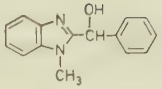
$C_{16}H_{17}N_2O^+ ClO_4^-$ (352,8)

Ber. C 54,47 H 4,86 N 7,94
Gef. C 54,56 H 4,88 N 7,86

2-(α-Hydroxybenzyl)-1-methylbenzimidazol

Weiße Nadeln aus 70proz. Ethanol.

Ausbeute: 40%



Schmp.: 157°C Lit.[80]: 157°C

IR-Spektrum (KBr): 3100, 2840, 1480, 1450, 1395, 1330, 1300, 1280, 1260, 1240, 1170, 1085, 1060, 1020, 910, 875, 745, 720, 700.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,72-7,12 (m, 9H, arom. H); 6,54/6,16 (AB, 2H, J_{AB}= 6 Hz, nach Austausch s bei 6,13, -CH-OH); 3,7 (s, 3H, N-CH_3).

Massenspektrum (150°C): 239(7,7), 238(33, M^+), 237(16), 221 (13), 219(7,7), 207(9), 161(39), 147(64), 133(56), 132(32), 131(53), 119(12), 110(13), 105(45), 104(27), 92(29), 91(20), 90(13), 79(26), 78(21), 77(100), 76(13), 65(18), 63(19), 51 (37), 50(12), 39(19).

$C_{15}H_{14}N_2O$ (238,3)

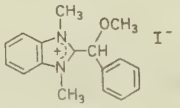
Ber. C 75,61 H 5,92 N 11,75
Gef. C 75,79 H 5,89 N 11,66

---

80) J.R. Geigy AG (Erf. J.D. Kendall, G.F. Duffin und J. Voltz), Brit. 885,520 (28. Dez. 1961); C.A. 57, 7428b

2-(α-Methoxybenzyl)-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (95)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Gelbliche Kristalle aus Ethanol.



Ausbeute: 60%

Schmp.: 195-197°C (Zers.)

IR-Spektrum (KBr): 3020, 2960, 1530, 1490, 1470, 1450, 1350, 1200, 1180, 1100, 1020, 980, 900, 780, 760, 750, 700.

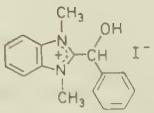
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,92 (m, 4H, arom. H); 7,48 (s, 5H, arom. H); 6,68 (s, 1H, -CH-Ph); 4,15 (s, 6H, N-CH_3); 3,6 (s, 3H, O-CH_3).

$C_{17}H_{19}N_2O^+ I^-$ (394,3)

Ber.	C 51,79	H 4,86	N 7,10
Gef.	C 51,96	H 4,87	N 6,99

2-(α-Hydroxybenzyl)-1,3-dimethylbenzimidazoliumiodid (92)

AAV 3. LM: Nitromethan.
Farblose Nadeln aus Ethanol.



Ausbeute: 86%

Schmp. vor dem Umkrist. : 193°C
Lit.[48]: 190-191°C ohne Umkrist.

Schmp. nach dem Umkrist. : 174-176°C

IR-Spektrum (KBr): 3200, 3030, 1535, 1490, 1470, 1450, 1410, 1355, 1330, 1270, 1190, 1090, 1055, 1030, 1020, 885, 770, 750, 725, 720.

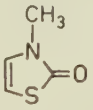
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,93 (m, 4H, arom. H); 7,5 (s, 5H, arom. H); 7,29/6,87 (AB, 2H, J_{AB}= 4,8 Hz, nach Austausch s bei 6,8, -CH-OH); 4,15 (s, 6H, N-CH_3).

$C_{16}H_{17}N_2O^+ I^-$ (380,2)

Ber.	C 50,54	H 4,51	N 7,36
Gef.	C 50,85	H 4,52	N 7,35

Darstellung der Vergleichssubstanzen

3-Methylthiazol-2-on (41)



Darstellung nach der Lit.[21].

1,64g 2-Bromthiazol werden in 50 ml absol. Ether gelöst und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 0,81 ml Fluorsulfonsäuremethylester versetzt. Es wird 3 h unter Rückfluß gekocht. Der flockige, weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Anschließend wird das Salz in 25 ml Wasser gelöst und mit 20 ml 10proz. NaOH versetzt. Nach 1 h wird mit Ether extrahiert. Der Rückstand des Ether-Extraktes kristallisiert in farblosen Prismen.

Ausbeute: 95%

Schmp.: 43-44°C Lit.[21]: 44°C

IR-Spektrum (KBr): 3100, 3060, 2910, 1640, 1565, 1420, 1360, 1310, 1240, 950, 825, 760, 715, 630.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 6,56/6,12 (AB, 2H, J_{AB}= 5,4 Hz, H-4, H-5); 3,32 (s, 3H, N-CH_3).

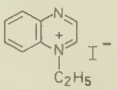
Massenspektrum (40°C): 117(4), 116(18), 115(66, M^+), 86(21), 59(4), 58(8), 57(7,2), 56(5,3), 52(3,4), 45(18), 42(100), 41(7,6), 40(6).

C_4H_5NOS (115,2)

Ber.	C 41,70	H 4,37	N 12,16
Gef.	C 41,59	H 4,26	N 12,19

1-Ethyl-4-methylchinoxalin-2,3-dion (107)

Alkylierung von Chinoxalin



3,2g Chinoxalin werden in 50 ml Acetonitril mit 5g Ethyliodid 12 h unter Rückfluß gekocht. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1-Ethylchinoxaliniumiodid (107a) als rote Nadeln.

Ausbeute: 50%

Schmp.: 141-143°C (Zers.) Lit.[81]: 141-143°C

IR-Spektrum (KBr): 3010, 1605, 1520, 1460, 1370, 1220, 1150, 1125, 1095, 1080, 1030, 1020, 955, 770.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 9,8 (s, 2H, H-2, H-3); 7,9-7,3 (m, 4H, arom. H); 5,2 (q, 2H, J= 7 Hz, N-CH_2-CH_3); 1,65 (t, 3H, J= 7 Hz, N-CH_2-CH_3).

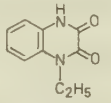
$C_{10}H_{11}N_2^+ I^-$ (286,1)

Ber.	C 41,98	H 3,87	N 9,79
Gef.	C 42,11	H 3,85	N 9,85

81) O. HINSBERG, Justus Liebigs Ann. Chem. 292, 245 (1896)

Decker-Oxidation von 107a

0,9g 107a werden in 50 ml 2N-NaOH gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung werden 4,15g (4 Äquivalente) Kaliumhexacyanoferrat(III) in 50 ml 2N-NaOH zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT wird der Ansatz mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand des Chloroform-Extraktes enthält 1-Ethyl-4H-chinoxalin-2,3-dion (107b), das aus Wasser in sehr feinen, weißen Nadeln kristallisiert.



Ausbeute: 66%

Schmp.: 253-254°C

IR-Spektrum (KBr): 3160, 3100, 3000, 2940, 2860, 1715-1660, 1605, 1510, 1470, 1440, 1395, 1330, 1305, 1280, 1250, 1090, 940, 840, 760, 715, 665, 650.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 12,5 (s, 1H, austauschbar, N-H); 7,25 (m, 4H, arom. H); 4,18 (q, 2H, J= 7 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_3); 1,25 (t, 3H, J= 7 Hz, N-CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum (210°C): 191(12), 190(100, M^+), 189(9), 162 (64), 161(16), 148(6), 147(68), 134(56), 133(10), 120(7), 119(48), 106(32), 105(10), 90(11), 79(8,8), 78(12), 77(9,4), 65(8,4), 63(7,2), 52(8,6), 51(12), 39(7,6).

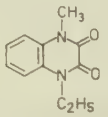
$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190,2)

Ber.	C 63,15	H 5,29	N 14,73
Gef.	C 63,25	H 5,41	N 14,58

Methylierung von 107b

Nach der Lit.[82].

0,88g 107b werden in 20 ml 5proz. KOH gelöst und mit 1g Dimethylsulfat 5 Min. geschüttelt. Nach 1 h Stehenlassen bei RT wird mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand des Chloroform-Extraktes wird aus Wasser umkristallisiert. Feine, weiße Kristalle.



Ausbeute: 48%

Schmp.: 180-181,5°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3000, 2940, 1680, 1600, 1510, 1465, 1400, 1370, 1320, 1280, 1225, 1155, 1090, 1060.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,3 (s, 4H, arom. H); 4,28 (q, 2H, J= 7 Hz, N-CH_2-CH_3); 3,65 (s, 3H, N-CH_3); 1,35 (t, 3H, J= 7 Hz, N-CH_2-CH_3).

Massenspektrum (140°C): 205(20), 204(100, M^+), 203(11), 177 (8,4), 176(61), 175(8,2), 162(12), 161(98), 149(9,7), 148 (59), 147(19), 133(16), 131(5,7), 119(34), 118(9,4), 92(15), 91(8,4), 90(9,3), 78(7), 77(14), 66(10), 51(9), 39(6,6).

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,2)

Ber.	C 64,69	H 5,92	N 13,72
Gef.	C 64,36	H 5,89	N 13,72

82) G.W.H. Cheeseman, J. Chem. Soc. 1955, 1804

Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Decker-Oxidation

Methode A [2] "normale" Oxidation

0,01 mol des quartären Salzes wird in 100 ml Natronlauge gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung wird eine Lösung von Kaliumhexacyanoferrat (III) in 100 ml Natronlauge zugetropft. Nach Zugabe des Oxidationsmittels wird zu den jeweils angegebenen Bedingungen weitergerührt, anschließend mit verd. Schwefelsäure unter Eiskühlung neutralisiert und mit Ether und Chloroform erschöpfend extrahiert (= Neutralphase). Danach wird die wäßrige Phase mit verd. Schwefelsäure auf pH 1-2 gebracht und nochmals mit Chloroform extrahiert (= saure Phase). Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das LM i. Vak. abdestilliert und die Rückstände wie beschrieben aufgearbeitet.

Methode B [5] "inverse" Oxidation

0,01 mol des quartären Salzes wird in wenig Wasser gelöst und unter Rühren zu einer eisgekühlten Lösung von Kaliumhexacyanoferrat (III) in 20proz. Natronlauge getropft. Anschließend wird bei RT die angegebene Zeit weitergerührt, mit Wasser verdünnt und wie bei Methode A aufgearbeitet.

Methode C

Wie Methode B. Das Salz wird jedoch auf einmal zu der Vorlage gegeben.

Die Oxidation von 10

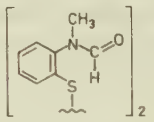
Nach Methode A

Bedingungen:

1. 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT
2. 1proz. NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.
3. Boratpuffer pH 11; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Aus allen Ansätzen ließ sich ein einheitliches Produkt in gleichbleibender Ausbeute isolieren. Weiße Kristalle aus Aceton/Ether/Petrolether 40/60.

2,2'-Dithiobis-(N-methylformanilid) (11)



Ausbeute: 75%

Schmp.: 107-108°C Lit.[83]: 107-108,5°C

IR-Spektrum (KBr): 3060, 2940, 2890, 1680, 1580, 1475, 1440, 1400, 1330, 1290, 1115, 1060, 1040, 975, 820, 775, 755, 730, 705.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,35/8,1 (2s, 2H, -C(=O)-H, Rotamere); 7,8-7,1 (m, 8H, arom. H); 3,3/3,2 (2s, 6H, N-CH_3, Rotamere). Rotamere im Verhältnis 1:6.

Massenspektrum (140°C): 332(5, M^+), 167(50), 166(35), 150 (45), 139(30), 138(60), 136(55), 134(90), 109(55), 106(30), 104(20), 94(100), 83(25), 77(40), 69(18), 65(35), 46(25), 39(20).

$C_{16}H_{16}N_2O_2S_2$ (332,4)

Ber.	C 57,81	H 4,85	N 8,43
Gef.	C 57,84	H 4,89	N 8,49

83) K. Akiba, T. Kawamura, M. Ochiumi und N. Inamoto, Heterocycles 1, 35 (1973)

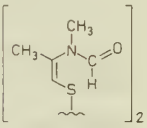
Die Oxidation von 8

Nach Methode A

Bedingungen: 1proz. NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Der Rückstand der getrockneten Chloroform-Phase ist ein gelbes Öl, das nicht kristallisiert und sich bei der Destillation zersetzt.

Dithiodi-2-(1-propenylen)-N-methylformamid (37)



Ausbeute: 70%

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,0 (s, 2H, -C(=O)-H); 5,98 ("s", 2H, =C-H); 3,0 (s, 6H, N-CH_3); 2,0 (s, 6H, =C-CH_3).

Massenspektrum (190°C): 261(3), 260(1,5, M^+), 233(3), 145 (6), 130(15), 114(6), 102(56), 98(100), 85(4,5), 73(12), 71 (7,5), 58(29), 56(49), 44(27), 42(38).

Die weiteren Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Reaktionsmedium	Ausbeute	Pufferlösung	Ausbeute
2N-NaOH	—	pH= 12	10%
1N-NaOH	—	pH= 11	15%
0,1proz. NaOH	40%	pH= 10	10%
5proz. Na_2CO_3	20%	pH= 9	—
5proz. $NaHCO_3$	—	pH= 8	—

Die Oxidation von 7

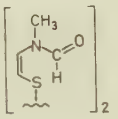
Nach Methode A.

Bedingungen:

1. 1proz. NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Die Chloroform-Phase enthält ein gelbes Öl, das nicht kristallisiert und sich bei der Destillation zersetzt.

Dithiodi-2-ethenylen-N-methylformamid (42)



Ausbeute: 70%

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,28/8,02 (2s, 2H, -C(=O)-H, Rotamere); 6,83/6,39 und 6,39/5,69 (2 AB, 4H, J_{AB}= 8 Hz, H-4, H-5); 3,34/3,21 (2s, 6H, N-CH_3, Rotamere). Rotamere im Verhältnis 1:3.

Neben den oben aufgeführten Signalen, die der Verbindung 42 zukommen, enthält das ^{1}H-NMR-Spektrum auch alle Signale der Verbindung 41. Diese kann jedoch nur NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Massenspektrum (180°C): 232(3,3, M^+), 116(13), 115(27), 88 (32), 86(30), 84(70), 61(13), 59(20), 58(26), 57(20), 45(17), 44(57), 43(16), 42(100), 40(11).

2. Boratpuffer pH= 11; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei 5°C.
3. wie 2., jedoch bei 50°C.

Die entstehenden Produkte werden sc getrennt.
Säule: l= 30 cm, Ø= 3 cm, Elutionsmittel: Chloroform/Toluol/Aceton (7:2:3).
Die Ausbeute an 42 beträgt 30%. 41 ist nicht nachzuweisen.

Die Oxidation von 9

Nach Methode A.

Bedingungen: 1proz. NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Es läßt sich kein einheitliches Produkt isolieren.

Die Oxidation von 13

Nach Methode A.

Bedingungen: 1. 2N-NaOH; 2. 1proz. NaOH; 3. Boratpuffer pH= 11; jeweils 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Es läßt sich kein einheitliches Produkt isolieren.

Darstellung der freien Base von 14

1g 14 wird über einen OH-beladenen, stark basischen Anionenaustauscher gegeben. Das basische Eluat wird i. Vak. bei max. 40°C zur Trockne eingeengt und über P_2O_5 getrocknet. Man erhält einen harzigen Rückstand. Nach Zusatz von Ether lösen sich etwa 10%. Der unlösliche Rückstand besteht aus zersetzter Substanz. Der etherlösliche Teil enthält laut ^{1}H-NMR-Spektrum als Hauptbestandteil 51. (siehe Seite 28).

Die Oxidation von 14

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 24 h bei RT.

Nach Methode B.

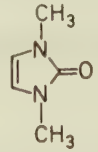
Bedingungen: 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 24 h bei RT.

Zur Isolierung der Produkte werden die neutralisierten Ansätze mit Ammoniumsulfat gesättigt und 24 h mit Cloroform/Methanol (95:5) perforiert. Der so gewonnene Extrakt wird sc getrennt.

Säule: l= 30 cm, Ø= 1,8 cm, Sorbens: Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform/Ethanol (8:2).

1,3-Dimethylimidazol-2-on (45)

Nach Kugelrohrdestillation bei 60°C/1 Torr weiße Kristalle. Sehr hygroskopisch.



Ausbeute: Methode A: 5%
Methode B: 15%

Schmp.: 59°C Lit.[33]: Sdp_{11}: 94-95°C

IR-Spektrum($CHCl_3$): 3000, 1680, 1625, 1600, 1500, 1470, 1440, 1400, 1330, 1240, 1080, 1030.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 6,2 (s, 2H, H-4, H-5); 3,3 (s, 6H, N-CH_3).

Massenspektrum (50°C): 113(18), 112(80, M^+), 111(16), 97 (5,4), 83(34), 69(13), 56(17), 52(7,5), 44(20), 42(100), 41 (37), 40(25), 39(7,5).

N,N'-Dimethylharnstoff (47)

Ausbeute: Methode A: Spuren.
Methode B: 10%

In allen Daten identisch mit authentischer Substanz.

Die Oxidation von 15

Nach Methode A.

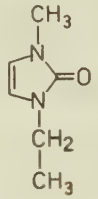
Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 20 h bei RT.

Nach Methode B.

Bedingungen: 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 20 h bei RT.

Die Extraktion erfolgt mit Chloroform/Isopropanol (7:3). Die Produkte werden durch Kugelrohrdestillation getrennt.

1-Ethyl-3-methylimidazol-2-on (46)



Farbloses Öl.

Ausbeute: Methode A: Spuren.
Methode B: 2%

Sdp_1: 60°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3000, 1680, 1480, 1415, 1390, 1250, 1210, 1100, 1020, 950, 800, 710, 650.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 6,2 (s, 2H, H-4, H-5); 3,65 (q, 2H, J= 7 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_3); 3,25 (s, 3H, N-CH_3); 1,25 (t, 3H, J= 7 Hz, N-CH_2-$\underline{CH_3}$).

Massenspektrum (30°C): 127(11), 126(100, M^+), 111(26), 98 (42), 97(19), 83(6,7), 70(7,2), 69(18), 56(11), 43(5,6), 42 (21), 41(5,5).

N-Ethyl-N'-methylharnstoff (48)

Weiße Kristalle aus Ether.

Ausbeute: Methode B: 1%

Schmp.: 52°C Lit.[84]: 52-53°C

Massenspektrum (50°C): 102(100, M^+), 87(31), 85(7,7), 83(8),

84) J.L. und P.A. Boivin, Canad. J. Chem. 29, 478 (1951)

72(11), 71(13), 70(7,2), 69(12), 58(46), 57(23), 56(24), 55 (11), 44(92), 43(26), 42(19), 41(17).

Die Oxidation von 16

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 d bei RT.

Nach Methode B.

Bedingungen: 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 3 d bei RT.

Es erfolgt unter keinen Bedingungen eine Umsetzung des Salzes.

Die Oxidation von 17

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 6 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 18 h bei RT.

Der Ether- und der Chloroform-Extrakt aus der neutralen Phase werden vereinigt und sc aufgetrennt.
Säule: l= 30 cm, Ø= 1,8 cm, Sorbens: Kieselgel, Elutionsmittel: FM II.

Benzaldehyd

Ausbeute: 15%

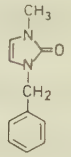
Identifiziert als 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Alle Daten identisch mit authentischer Substanz.

1-Methylimidazol (53)

Ausbeute: 15%

Identifiziert als Pikrat. Alle Daten identisch mit authentischer Substanz.

1-Benzyl-3-methylimidazol-2-on (52)



Weiße Schuppen aus Ether/Petrolether 40/60.

Ausbeute: 15%

Schmp.: 57-60°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3000, 1680, 1600, 1500, 1470, 1450, 1410, 1220, 1090, 650.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,32 (s, 5H, arom. H); 6,15 (d, 2H, J= 1,5 Hz, H-4, H-5); 4,8 (2, 2H, N-CH_2-); 3,3 (s, 3H, N-CH_3).

Massenspektrum (120°C): 189(11), 188(41, M^+), 105(4,4), 97 (6,1), 92(10), 91(100), 90(5,7), 77(5,2), 65(20), 63(6,1), 56(7,5), 52(2,6), 51(7,5), 50(3,5), 42(29), 41(11), 40(6,1), 39(13).

Der Ether-Extrakt aus saurer Lösung enthält Spuren von Benzoesäure. Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

Die Oxidation von 18 und 19

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Nach Methode B.

Bedingungen: 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 20 h bei RT.

Man erhält aus neutraler Lösung 5% 1-Methylimidazol (53) sowie bei der Oxidation von 18 Benzaldehyd. Die saure Phase enthält Benzoesäure.
Identifizierung der Produkte wie im oben beschriebenen Ansatz.

Die Oxidation von 20

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 20 h bei RT.

Nach Methode C.

Bedingungen:
1. 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.
2. 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 3 d bei RT.
3. 30 ml 20proz. NaOH mit 5 ml DMSO; Salz in DMSO gelöst; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 15 h bei RT.

Es läßt sich aus allen Ansätzen nur das unveränderte Salz zurückgewinnen.

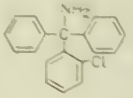
Die Oxidation von 21

Nach Methode B.

Bedingungen: 150 ml 20proz. NaOH mit 15 ml DMSO; Salz in DMSO gelöst; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 15 h bei RT.

Aus dem Rückstand des Chloroform-Extraktes aus neutraler Lösung wird an Kieselgel das DMSO abdestilliert. Dann wird der Extrakt über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält ein weißes Pulver.

2 -Chlorphenyl-diphenylmethylamin (65)



Ausbeute: 35%

Schmp.: 92-96°C (Lit.[65]): 95-97°C

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3060, 3040, 1600, 1490, 1470, 1450, 1430, 1190, 1040, 1005, 935, 925, 810, 760, 720, 705, 675, 630.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,55-6,7 (m, 14H, arom. H); 2,85 (s, 2H, austauschbar, N-H_2).

Massenspektrum (100°C): 293(0,3, M^+), 277(5,3), 241(3,7), 239(4,6), 217(30), 216(95), 183(14), 182(100), 180(16), 166 (20), 140(17), 139(19), 138(47), 105(13), 104(74), 103(26), 77(79), 75(19), 51(42), 50(13).

$C_{19}H_{16}ClN$ (293,8)

Ber. C 77,67 H 5,49 N 4,77
Gef. C 77,56 H 5,18 N 4,66

---

[65] S. Caspar, J. Bonnet und D. Cerri, J. Pharm. Sci., 61, 773 (1972)

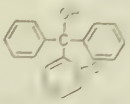
Hydrolyse von 21

500 mg 21 werden fein verrieben und in 100 ml Wasser suspendiert. Unter Rühren wird 1 h auf 70°C erhitzt, abgekühlt und mit Ether und Chloroform extrahiert. Man erhält 1-Methylimidazol (53) und 2 -Chlorphenyl-diphenylmethanol (66).

1-Methylimidazol (53)

Identifiziert als Pikrat. Alle Daten identisch mit authentischer Substanz.

2 -Chlorphenyl-diphenylmethanol (66)



Weiße Nadeln aus Eisessig/Wasser.

Schmp.: 90°C Lit.[86]: 93-94°C

IR-Spektrum (KBr): 3570, 3550, 3060, 2930, 1490, 1470, 1450, 1430, 1340, 1270, 1210, 1160, 1055, 1040, 1010, 905, 890, 770, 730, 720, 700, 680, 635.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,3 (m, 14H, arom. H); 4,4 (s, 1H, austauschbar, OH).

Massenspektrum (140°C): 296(9), 295(7), 294(25, M^+), 277 (10), 219(12), 217(33), 183(41), 182(9,3), 181(11), 165(13), 155(21), 154(24), 153(11), 152(16), 141(20), 139(57), 113 (10), 111(21), 105(86), 78(11), 77(100), 76(18), 51(39), 50(12).

$C_{19}H_{15}ClO$ (294,8)

Ber.	C 77,42	H 5,13
Gef.	C 77,45	H 5,15

86) G. Wittig und L. Pohmer, Chem. Ber. 89, 1334 (1956)

[illegible]-hydroxid (21-2H)

0,5g 21 werden in 100 ml Methanol gelöst, mit zwei Äquivalenten frisch gefälltem Silberhydroxid (suspendiert in Methanol) versetzt und durchgeschüttelt. Das Filtrat wird eingeengt, der ölige Rückstand mit Chloroform versetzt und zur Trockne eingeengt. Die zurückbleibende Gallerte wird mit Ether versetzt und erneut eingeengt. Man erhält nach dem Trocknen ein weißes Pulver.

Ausbeute: 90%

Schmp.: 133-135°C

IR-Spektrum (KBr): 3500-3000, 1680, 1540, 1495, 1470, 1460, 1430, 1270, 1130, 1050, 755, 720, 700, 605, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): identisch mit 21.

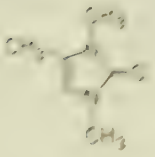
Die Oxidation von 24

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 20 h bei RT.

Der Rückstand des Chloroform-Extraktes wird am Kugelrohr fraktioniert destilliert.

1,3,4-Trimethylimidazol-2-on (76)



Bräunliches Öl.

Ausbeute: 0,5%

Sdp.$_{0,6}$: 60°C Lit.[87]: Sdp.: 210°C

Massenspektrum (40°C): 127(13), 126(100, M^+), 125(29), 111 (29), 97(26), 88(12), 83(12), 73(8,9), 70(2,6), 53(14), 52 (8,9), 56(71), 43(29), 42(46).

Aufgrund der geringen Ausbeute konnte die Substanz nicht weiter aufgereinigt werden, so daß auf die Aufnahme weiterer Daten verzichtet werden mußte.

N,N'-Dimethylharnstoff (47)

Ausbeute: 0,3%

Massenspektrum identisch mit authentischer Substanz.

Nach Methode B.

Bedingungen: 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 3 bzw. 20 h bei RT.

Unter "inversen" Bedingungen läßt sich kein definiertes Produkt isolieren.

---

87) H. Biltz und H. Bülow,
Justus Liebigs Ann. Chem. 457, 103 (1927).

Die Oxidation von 25

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 20 h bei RT.

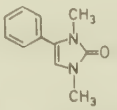
Die Extrakte enthalten nur unspezifische Zersetzungsprodukte.

Nach Methode B.

Bedingungen: 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 3 d bei RT.

Der Ether-Extrakt zeigt dc neben vielen Zersetzungsprodukten eine einheitliche Substanz. Durch Kugelrohrdestillation bei 150°C/0,6 Torr erhält man ein gelbes Öl.

1,3-Dimethyl-4-phenylimidazol-2-on (77)



Ausbeute: 1% Lit.[87].

Bei der Aufreinigung kommt es zur Zersetzung der Substanz. Es konnte nur ein Massenspektrum aufgenommen werden.

Massenspektrum (90°C): 189(12), 188(100, M^+), 187(22), 173 (16), 159(16), 158(27), 132(28), 119(16), 118(97), 117(17), 105(79), 103(16), 91(18), 89(22), 77(100), 76(16), 63(15), 51(43), 50(16), 42(53), 39(19).

Aus der sauren Phase des "inversen" Ansatzes erhält man Benzoesäure.

Ausbeute: 5%

Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

Die Oxidation von 26

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Es läßt sich nur farbiges Polymerisat extrahieren. Es gibt keinen Hinweis auf Imidazolonbildung.

Die Oxidation von 22 und 23

Nach Methode A.

Bedingungen: 1proz. NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 30 Min. bei RT.

Es tritt eine völlige Zersetzung des Salzes ein. Die Extrakte enthalten nur farbiges Polymerisat. Es gibt keinen Hinweis auf eine Imidazolonbildung.

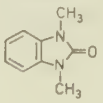
Die Oxidation von 27

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Die Neutralphase enthält 99 als einziges Produkt.

1,3-Dimethylbenzimidazol-2-on (99)



Lange, weiße Nadeln aus Petrolether 60/80.

Ausbeute: 84%

Schmp.: 105-106,5°C Lit.[33]: 107°C

IR-Spektrum (KBr): 3070, 3060, 2940, 1700, 1660, 1620, 1610, 1500, 1460, 1450, 1390, 1270, 1240, 1155, 1135, 1120, 1085, 1010, 750, 740, 730, 720.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,05 (m, 4H, arom. H); 3,4 (s, 6H, N-CH_3).

Massenspektrum (70°C): 163(7,9), 162(100, M^+), 161(32), 147 (10), 145(5,2), 133(13), 119(26), 118(10), 92(16), 91(5), 90 (11), 81(5,2), 78(7,9), 77(15), 76(5), 66(5), 65(12), 64 (6,3), 63(5), 52(4), 51(16), 50(7,9), 42(6,3), 41(5), 40(92), 39(13), 38(5).

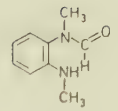
$C_9H_{10}N_2O$ (162,2)

Ber.	C 66,65	H 6,22	N 17,27
Gef.	C 66,95	H 6,34	N 17,17

Alkalische Hydrolyse von 27

1g 27 wird in minimaler Menge Wasser gelöst, mit Ether überschichtet und unter Eiskühlung mit 30proz. NaOH versetzt, bis sich die Wasserphase deutlich trübt. Dann wird rasch mehrmals mit Ether extrahiert, die gesammelten Ether-Extrakte mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Petrolether 60/80 aufgenommen, durch eine Fritte filtriert und erneut i. Vak. eingedampft. Beim Trocknen über Paraffin kristallisiert die Substanz durch. 101 bildet weiße Kristalle, die sich beim Aufbewahren an der Luft rosa färben.

N-Methyl-N-(2-methylaminophenyl)-formamid (101)



Schmp.: 68-70°C

IR-Spektrum (KBr): 3360, 2920, 2810, 1670, 1600, 1580, 1520, 1465, 1345, 1320, 1290, 1170, 1115, 1090, 750, 735.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,17/7,98 (2s, 1H, -C(=O)-H, Rotamere); 7,32-6,48 (m, 4H, arom. H); 5,42 ("d", 1H, austauschbar, J= 5 Hz, N<u>H</u>-CH_3); 3,08/2,99 (2s, 3H, N-CH , Rotamere); 2,69 (d, 3H, nach Austausch s, NH-<u>CH_3</u>).
Rotamere im Verhältnis 1:5.

Massenspektrum (50°C): 164(23, M^+), 148(12), 147(100), 133 (5), 132(4,5), 121(19), 120(7,5), 119(28), 118(4,3), 106 (6,4), 95(4), 94(5,3), 78(5,1), 77(9,6), 65(7,5), 52(4), 51(6,6), 40(5,3), 39(6,2).

$C_9H_{12}N_2O$ (164,2)

Ber.	C 65,83	H 7,37	N 17,06
Gef.	C 65,99	H 7,47	N 16,71

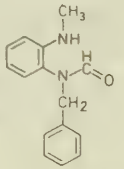
Die Oxidation von 28

Nach Methode A.

Bedingungen: 1. 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Die Neutralphase enthält als einziges Produkt 104a.

N-Benzyl-N-(2-methylaminophenyl)-formamid (104a)



Feine, farblose Prismen aus Petrolether 100/140.

Ausbeute: 90%

Schmp.: 67-68°C

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3060, 3040, 3000, 2940, 2920, 2860, 2820, 1650, 1610, 1580, 1520, 1495, 1455, 1370, 1350, 1325, 1300, 1280, 1250, 1210, 1200, 1170, 1080, 740, 700, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,24 (s, 1H, -C(=O)-H); 7,35 und 6,75 (2m, 9H, arom. H); 4,82 (s, 2H, N-CH_2Ph); 3,8 (q, breit, 1H, austauschbar, J= 6 Hz, N-H); 2,7 (d, 3H, nach Austausch s, J= 6 Hz, N-CH_3).

Massenspektrum (100°C): 241(4), 240(22, M^+), 224(12), 223 (62), 134(10), 133(13), 121(34), 120(7), 119(22), 107(15), 106(8), 105(4), 94(26), 92(18), 91(100), 89(4), 80(7), 79 (6), 78(10), 77(20), 66(6), 65(34), 64(6), 63(6,5), 53(6), 52(7), 51(15), 50(4), 42(5), 41(6), 40(13), 39(16).

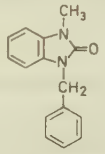
$C_{15}H_{16}N_2O$ (240,3)

Ber.	C 74,97	H 6,71	N 11,66
Gef.	C 75,17	H 6,91	N 11,80

Bedingungen: 2. 1proz. NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Die Neutralphase enthält 103 als einziges Produkt.

1-Benzyl-3-methylbenzimidazol-2-on (103)



Farblose Nadeln aus Ether/Petrolether 40/60.

Ausbeute: 75%

Schmp.: 78°C

IR-Spektrum (KBr): 3030, 2930, 1710, 1620, 1610, 1500, 1460, 1450, 1435, 1400, 1360, 1340, 1290, 1250, 1180, 1175, 1155, 1125, 1100, 1040, 1030, 1005, 905, 840, 750, 735, 700, 675, 640.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,28 (m, 5H, arom. H); 7,04-6,86 (m, 4H, arom. H); 5,06 (s, 2H, N-CH_2-Ph); 3,44 (s, 3H, N-CH_3).

Massenspektrum (100°C): 239(6,4), 238(29, M^+), 147(4,5), 109 (10), 92(13), 91(100), 90(4,5), 89(4), 77(5,4), 65(14), 63 (4,5), 89(4), 77(5,4), 65(14), 63(4,5), 51(5), 39(5).

$C_{15}H_{14}N_2O$ (238,3)

Ber.	C 75,61	H 5,92	N 11,75
Gef.	C 75,73	H 5,99	N 11,58

Alkalische Hydrolyse von 28

0,5g 28 werden in 50 ml 2N-NaOH 1 h bei RT gerührt. Es läßt sich 104a isolieren.

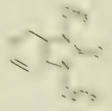
Die Oxidation von 2g

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 10 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$ werden auf einmal zu der gekühlten Vorlage gegeben; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Die Neutralphase enthält 10c und 12f, die so getrennt werden. Säule: l= 35 cm, ∅= 3 cm, Sorbens: Kieselgel, Elutionsmittel Toluol Chloroform (75:25), Chloroform-Anteil steigend bis 75 Teile.

1-Äthyl-3-methylbenzimidazol-2-on (12c)



Nach Kugelrohrdestillation farbloses Öl.

Ausbeute: 80%

Sdp.$_{0,1}$: 130°C Lit.[87]: Sdp.$_{1}$: 135°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3000, 2940, 1700, 1625, 1610, 1500, 1465, 1455, 1440, 1410, 1395, 1385, 1360, 1330, 1255, 1160, 1140, 1130, 1090, 1020.

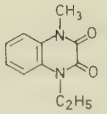
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,05 (m, 4H, arom. H); 3,95 (q, 2H, J= 7 Hz, N-CH_2-CH_3); 3,4 (s, 3H, N-CH_3); 1,3 (t, 3H, J= 7 Hz, N-CH_2-CH_3).

Massenspektrum (60°C): 178(2,9), 177(24), 176(100, M^+), 175 (6,3), 162(5,9), 161(52), 149(3,7), 148(20), 147(8,8), 133 (11), 120(3,3), 119(21), 118(6,3), 92(12), 91(5,3), 90(5,5), 78(5,4), 77(8,2), 76(3), 66(3,2), 65(7,6), 64(5), 63(5), 52 (4,7), 51(7,2), 50(3,9), 42(3,9), 39(4,2).

$C_{11}H_{12}N_2O$ (176,2)

Ber. C 68,16 H 6,80 N 15,90
Gef. C 68,24 H 7,24 N 16,21

1-Ethyl-4-methylchinoxalin-2,3-dion (107)



Ausbeute: 1%

In allen Daten identisch mit der durch unabhängige Synthese dargestellten Vergleichssubstanz. (S. 152)

Nachweis der Ameisensäure

Der Oxidationsansatz mit 8 Äquivalenten $K_3Fe(CN)_6$ wird mit verd. Schwefelsäure auf pH 1-2 gebracht, mit einer Lösung von 40g Kupfersulfat x5 H_2O in 200 ml Wasser versetzt und zentrifugiert. Das Zentrifugat wird mit festem Silbersulfat versetzt und destilliert. 5 ml des Destillats werden mit 1 ml 5proz. Quecksilber-II-chloridlösung erwärmt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und gewaschen. Beim Auftropfen von 6N-Ammoniaklösung verfärbt er sich schwarz [38].

Nachweis des Formaldehyds

1 ml des Destillats wird auf das fünffache verdünnt und mit 1 ml 2,5proz. Chromotropsäurelösung und 10 ml 80proz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung verfärbt sich innerhalb von 5 Min. blau- bzw. rotviolett [39].

Nachweis von Methanol neben Formaldehyd [40]

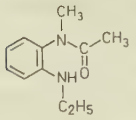
5 ml des Destillats werden mit 10 ml 10proz. NaOH auf 40-50°C erwärmt. Man fügt 1g zerriebenes p-Brombenzoylchlorid zu und schüttelt bis zum Erkalten durch. Bei Gegenwart von Methanol scheidet sich der Methylester als weißes Pulver ab. Aus Ethanol kristallisieren weiße Blättchen vom Schmelzpunkt 70-74°C.

Aus dem Oxidationsansatz von 29 lassen sich Formaldehyd und Spuren von Ameisensäure nachweisen. Methanol entsteht nicht.

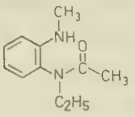
Alkalische Hydrolyse von 29

Verfahren wie bei der Hydrolyse von 27. Man erhält ein weißes Pulver, das ein Gemisch aus 128a und 128b darstellt.

N-(2-Ethylaminophenyl)-N-methylacetamid (128a)
N-Ethyl-N-(2-methylaminophenyl)-acetamid (128b)



128a



128b

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,28-6,47 (m, 4H, arom. H von a und b); 5,42-5,17 (m, 1H, austauschbar, N-H von a und b).

128a: 3,12 (m, nach Austausch q, N-$\underline{CH_2}$-CH_3, J= 7 Hz); 2,99 (s, N-CH_3); 1,66 (s, CO-CH_3); 1,13 (t, N-CH_2-$\underline{CH_3}$, J= 7 Hz).

128b: 3,9 (m, N-$\underline{CH_2}$-CH_3, J= 7,2 Hz); 2,72 (d, nach Austausch s, NH-$\underline{CH_3}$, J= 5 Hz); 1,63 (s, CO-CH_3); 0,98 (t, N-CH_2-$\underline{CH_3}$, J= 7,2 Hz).

Verhältnis von a:b = 1,5:1.

Durch Behandlung des Gemischs mit einer Lösung von 0,5g $K_3Fe(CN)_6$ in 10 ml 2N-NaOH entsteht nach 12 h quantitativ N-Methyl- und N-Ethylacetamid.

Mol.-Masse: 87 und 73

Die Oxidation von 90

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Aus der Neutralphase erhält man als einziges Produkt die bereits beschriebene Verbindung 99 in quantitativer Ausbeute.

Der Nachweis von Formaldehyd ist positiv, der von Ameisensäure negativ.

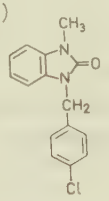
Die Oxidation von 30

Nach Methode A.

Bedingungen: 1. 1proz. NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Die Neutralphase enthält neben viel Polymerisat nur 130. Die Reinigung der Substanz erfolgt über eine kurze Kieselgelsäule.

1-(4-Chlorbenzyl)-3-methylbenzimidazol-2-on (130)



Feine, weiße Nadeln aus Petrolether 60/80.

Ausbeute: 30%

Schmp.: 110°C

IR-Spektrum (KBr): 3060, 2940, 1700, 1620, 1500, 1445, 1430, 1405, 1350, 1290, 1260, 1180, 1130, 1110, 1095, 1020, 1010, 915, 850, 835, 800, 750, 730, 715, 660, 640, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,28 (s, 4H, arom. H, 4-Cl-Benzyl);

6,95 (m, 4H, arom. H); 5,02 (s, 2H, N-CH_2-Ph); 3,45 (s, 3H, N-CH_3).

Massenspektrum (75°C): 274(5,2), 273(2,3), 272(15, M^+), 237 (0,7), 147(3,8), 127(31), 126(8), 125(100), 119(8), 118(3), 99(4), 92(6), 91(3), 90(7,4), 89(14), 77(5,5), 65(5,2), 63 (6), 51(5), 39(4,8).

$C_{15}H_{13}ClN_2O$ (272,7)

Ber.	C 66,06	H 4,81	N 10,27
Gef.	C 66,31	H 5,04	N 10,24

Bedingungen: 2. 2N-NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$ auf einmal zugegeben; Reaktionszeit 2 h bei 60°C.

Die Neutralphase enthält neben 25% 130 auch Spuren von 1,2-Dimethylbenzimidazol (131), das durch Kugelrohrdestillation bei 230°C/0,1 Torr abgetrennt wird.

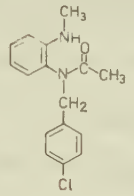
Massenspektrum (60°C): 147(6,9), 146(10, M^+), 133(13), 132 (100), 131(65), 107(7,7), 104(28), 90(10), 78(11), 77(26), 65(9,2), 64(10), 63(18), 52(7,3), 51(14), 50(11), 40(14), 39(8,1).

Aus der sauren Phase erhält man Spuren von 4-Chlorbenzoesäure.
Massenspektrum und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

Alkalische Hydrolyse von 30

0,5g 30 werden 1 h in 50 ml 2N-NaOH gerührt. Mit Chloroform lassen sich 20 mg 135a isolieren, die über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt werden.

N-(4-Chlorbenzyl)-N-(2-methylaminophenyl)-acetamid (135a)



Weißes Pulver.

Schmp.: 124-126°C

IR-Spektrum (KBr): 3380, 2920, 1640, 1600, 1575, 1510, 1485, 1440, 1400, 1350, 1320, 1295, 1200, 1170, 1095, 1020, 850, 800, 750.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,19 und 6,65 (2m, zus. 8H, arom. H); 4,94/4,64 (AB, 2H, $|J_{AB}|$ = 13,8 Hz, N-CH_2-Ph); 3,6 (q, 1H, austauschbar, J= 5 Hz, H-N-CH_3); 2,69 (d, 3H, nach Austausch s, J= 5 Hz, H-N-CH_3); 1,83 (s, 3H, -C(=O)-CH_3).

Massenspektrum (100°C): 290(1,6), 289(1,2), 288(4,8, M^+), 273(8,4), 272(2,6), 271(12), 163(26), 146(60), 145(96), 131 (25), 127(36), 125(100), 121(96), 120(26),119(60), 94(44), 92(28), 91(21), 89(21), 85(19), 83(24), 77(40), 71(28), 69 (23), 65(29), 63(23), 57(44), 55(36), 43(76), 41(36).

Die Verbindung 135a ist gegenüber alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung stabil.

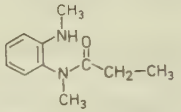
Die Oxidation von 31

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 3 h bei RT.

Die Neutralphase enthält 10% der bereits beschriebenen Verbindung 99 sowie 137 im Ether-Extrakt und N-Methylpropionamid (138) im Chloroform-Extrakt. Der Ether-Extrakt wird mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird alkalisiert und 137 erneut mit Ether extrahiert.

N-Methyl-N-(2-methylaminophenyl)-propionamid (137)



Weiße Kristalle aus Benzol.

Ausbeute: 10%

Schmp.: 157-159°C Lit.[88]: 158-159,5°C

IR-Spektrum (KBr): 3370, 2980, 2960, 2870, 1650, 1605, 1575, 1520, 1460, 1420, 1375, 1320, 1290, 1170, 1125, 1085, 1070, 1040, 810, 765, 750.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): identisch mit Lit.[88].

Massenspektrum (70°C): 192(9,5, M^+), 175(16), 164(11), 163 (100), 136(9,5), 135(20), 133(10), 121(21), 120(27), 119 (64), 118(7,1), 106(6,1), 94(11), 93(5,7), 92(10), 91(5,9), 78(7,3), 77(14), 70(6,6), 65(12), 57(8), 52(5), 51(9), 42 (7), 39(7,3).

$C_{11}H_{16}N_2O$ (192,4)

Ber.	C 68,67	H 8,38	N 14,56
Gef.	C 68,70	H 8,46	N 14,63

N-Methylpropionamid (138)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 40%

Sdp.$_{0,5}$: 35°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3610, 3460, 3350, 2980, 1650, 1530, 1460, 1410, 1380, 1240, 1160, 1100, 1040, 970, 860.

Massenspektrum (40°C): 88(11), 87(66, M^+), 86(6,2), 59(5,4), 58(100), 57(37), 56(12), 55(6,2), 42(7,7).

88) A.B. Turner und H.C.S. Wood, J. Chem. Soc. 1965, 5270

Alkalische Hydrolyse von 31

0,5g 31 werden in 50 ml 2N-NaOH 1 h gerührt. Mit Ether läßt sich 137 extrahieren.
Versetzt man 137 mit 1g $K_3Fe(CN)_6$ in 20 ml 2N-NaOH, so entsteht N-Methylpropionamid (138).

Nachweis von Acetaldehyd

Nach Simon-Awe [50/51]: Ein mit Natriumpentacyanonitrosylferrat getränktes Filterpapier, das über die zu prüfende Lösung gehalten wird, zeigt beim Betupfen mit Piperidin eine kräftige Blaufärbung, die auf Zusatz von verd. NaOH in Rosa umschlägt.

Nachweis von Essigsäure

Nach der Lit.[52].

Das Destillat des wie auf S. 175 behandelten Ansatzes wird mit verd. NaOH neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einem Glührörhrchen mit der gleichen Menge Calciumcarbonat vermischt und über dem Bunsenbrenner erhitzt. Das Röhrchen wird mit einem feuchten Rundfilter bedeckt, das mit einer frisch hergestellten Lösung von einer Spatelspitze o-Nitrobenzaldehyd in 5 Tropfen 2N-NaOH getränkt ist. Bei Gegenwart von Acetat entsteht ein blaugrüner Fleck auf gelbem Untergrund. Beim Anfeuchten mit 3N-HCl verschwindet die gelbe Untergrundfarbe und die blaue Indigofärbung tritt deutlich hervor.

Aus dem Oxidationsansatz von 31 kann Acetaldehyd nachgewiesen und Essigsäure ausgeschlossen werden.

Die Oxidation von 91

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Die Neutralphase enthält nur das bereits beschriebene Produkt 99 in 98% Ausbeute.
Der Nachweis von Acetaldehyd fällt positiv aus, der von Essigsäure negativ.

Die Oxidation von 32

Nach Methode A.

Bedingungen: 1N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 4 h bei RT.

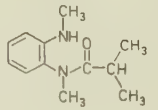
Einziges Produkt ist die bereits beschriebene Verbindung 99 in quantitativer Ausbeute.

Alkalische Hydrolyse von 32

0,5g 32 werden in 2N-NaOH 1 h gerührt. Mit Ether läßt sich 146 isolieren.

2-Methyl-N-methyl-N-(2-methylaminophenyl)-propionamid (146)

Weiße Kristalle.



Schmp.: 125-127°C

IR-Spektrum (KBr): 3420, 2980, 2940, 1650, 1605, 1520, 1480, 1415, 1390, 1280, 1170, 1120, 1095, 765, 750.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,4-6,55 (m, 4H, arom. H); 4,1-3,7 (s, breit, austauschbar, H-N-CH_3); 3,15 (s, 3H, N-CH_3); 2,88 (d, 3H, nach Austausch s, J= 5 Hz, H-N-CH_3); 2,45 (sept, 1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3); 1,01 (d, 6H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).
CH_3 CH_3

Massenspektrum (70°): 207(1,5), 206(11, M^+), 189(1,3), 164 (10), 163(100), 148(3,1), 136(16), 133(6,9), 121(9,6), 120 (27), 119(40), 118(4), 106(3,3), 94(3,8), 92(3,6), 84(5,3), 77(5,3), 65(4,2), 43(20), 42(4,4), 41(7,3), 39(5,6).

$C_{12}H_{18}N_2O$ (206,3)

Ber.	C 69,87	H 8,79	N 13,58
Gef.	C 70,07	H 9,07	N 13,70

Behandelt man 146 mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung, so entsteht langsam 99.

Nachweis von Aceton

Der Nachweis von Aceton erfolgt durch Überführung in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon und Vergleich mit authentischer Substanz.

Nachweis von Isopropanol

Der neutralisierte Ansatz wird destilliert. Im Destillat wird wie folgt auf Isopropanol geprüft:
3 ml des Destillats werden mit 2 ml einer 1proz. Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure unterschichtet [54]. An der Berührungsfläche beider Schichten bildet sich innerhalb von 2-5 Min. ein rotvioletter Ring.

Aus dem Oxidationsansatz von 32 läßt sich Isopropanol nachweisen und Aceton ausschließen.

Die Oxidation von 33

Nach Methode A.

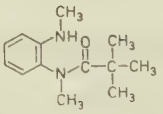
Bedingungen: Das Salz wird in Wasser gelöst vorgelegt; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$ in 10proz. NaOH; Reaktionszeit 4 h bei RT.

Die Neutralphase enthält ausschließlich das bereits beschriebene Produkt 99 in quantitativer Ausbeute.

Alkalische Hydrolyse von 33

0,3g 33 werden 15 Min. in 2N-NaOH gerührt. Mit Ether läßt sich 149 isolieren.

2,2-Dimethyl-N-methyl-N-(2-methylaminophenyl)-propionamid (149)



Feine, weiße Kristalle.

Schmp.: 105-107°C

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3000, 2970, 2920, 2820, 1630, 1575, 1520, 1485, 1465, 1410, 1395, 1370, 1355, 1320, 1290, 1220, 1175, 1120, 1100, 1040, 760, 755.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,35-6,5 (m, 4H, arom. H); 3,95 (s, breit, 1H, austauschbar, H-N-CH_3); 3,1 (s, 3H, N-CH_3); 2,88 (d, 3H, nach Austausch s, J= 5 Hz, H-N-CH_3); 1,05 (s, 9H, tert-Butyl).

Massenspektrum (70°C): 221(2,7), 220(14, M^+), 164(13), 163 (29), 148(9,4), 136(13), 135(100), 133(13), 121(11), 120(54), 119(71), 118(7,3), 108(5,9), 106(7), 98(7,5), 94(9), 93(6,1), 92(11), 91(6,7), 79(5,6), 78(9), 77(17), 65(15), 57(73), 53 (5), 52(6,7), 51(12), 42(21),41(54), 39(31).

$C_{13}H_{20}N_2O$ (220,3)

Ber. C 70,87 H 9,15 N 12,72
Gef. C 70,95 H 9,29 N 12,73

Die Behandlung von 149 mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung ergibt nach 3 h quantitativ 99.

Nachweis von tert-Butanol

Der neutralisierte Oxidationsansatz wird destilliert. Die ersten 30 ml des Destillats werden mit Ammoniumsulfat gesättigt und dreimal mit 5 ml Ether extrahiert. Der über Magnesiumsulfat getrocknete Extrakt wird gc untersucht.
Säule: Glaskapillarsäule, Propylenglykol UKON 75 (WGA), Länge: 25 m, Säulentemperatur: 40°C, Trägergas Stickstoff (20 ml/Min.). T_R= 175 sec., identisch mit Vergleichssubstanz.

Massenspektrum des Ether-Extraktes identisch mit einer Vergleichslösung authentischer Substanz.

Die Oxidation von 34

Nach Methode A.

Bedingungen: 1. 2N-NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Die Neutralphase enthält die bereits beschriebene Substanz 99 in 70% Ausbeute sowie Benzaldehyd.
Aus der sauren Phase gewinnt man Benzoesäure.

Benzaldehyd

Ausbeute: 15%

Identifiziert als Oxim. Massen- und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

Benzoesäure

Ausbeute: 55%

Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

Bedingungen: 2. 2N-NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$ werden auf einmal zugegeben; Reaktionszeit 2 h bei 5°C.

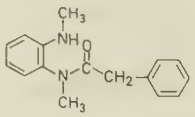
Hier entstehen nur Spuren von Benzaldehyd sowie 99 und Benzoesäure in jeweils 70% Ausbeute.

Alkalische Hydrolyse von 34

1g 34 wird in 50 ml Methanol gelöst, mit 50 ml 10proz. NaOH versetzt und 24 h stehen gelassen. Es erfolgt eine Braunfärbung und die Ausfällung von farblosen Nadeln. Diese werden abgesaugt, gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Ether extrahiert. Der Ether-Extrakt wird mit wenig Weinsäurelösung, anschließend mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Farblose Kristalle aus Petrolether oder Methanol/Wasser.

N-Methyl-N-(2-methylaminophenyl)-phenylacetamid (157)

Schmp.: 120-121°C



IR-Spektrum (KBr): 3340, 2930, 2810, 1640, 1600, 1580, 1515, 1465, 1450, 1415, 1380, 1320, 1290, 1170, 1120, 760, 745, 720, 695.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,3-6,47 (m, 9H, arom. H); 5,4 (q, 1H, austauschbar, NH-CH_3, J= 5 Hz); 3,26 (s, 2H, CH_2-Ph); 3,03 (s, 3H, N-CH_3); 2,71 (d, 3H, nach Austausch s, NH-CH_3, J= 5 Hz).

Massenspektrum (100°C): 254(2, M^+), 237(0,5), 164(11), 163 (100), 148(5,8), 136(13), 135(14), 134(4,3), 121(9,6), 120 (11), 119(28), 94(4,1), 92(4,6), 91(18), 77(5,1), 65(8,5), 51(4,1), 39(6,1).

$C_{16}H_{18}N_2O$ (254,3)

Ber.	C 75,56	H 7,31	N 11,01
Gef.	C 75,55	H 7,24	N 10.92

Die Oxidation von 92

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 3 h bei RT.

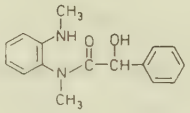
Aus der Neutralphase erhält man die bereits beschriebene Verbindung 99 sowie Benzaldehyd in jeweils quantitativer Ausbeute.
Die saure Phase enthält Spuren von Spuren von Benzoesäure.

Identifizierung der Produkte wie bei der Oxidation von 34.

Alkalische Hydrolyse von 92

0,5g 92 werden in 50 ml 2N-NaOH 3 h bei RT gerührt. Der Chloroform-Extrakt enthält geringe Mengen eines öligen Produktes, das sich schnell zersetzt. Laut Massenspektrum handelt es sich um 159.

2-Hydroxy-N-methyl-N-(2-methylaminophenyl)-phenylacetamid (159)



Massenspektrum (50°C): 270(1, M^+), 164(21), 163(53), 162(19),148(27), 147(100), 136(15), 121(28), 120(16), 119(53), 106(43), 105(58), 94(27), 92(17), 85(60), 83(93), 79(21), 78(19), 77(73), 65(19), 52(13), 51(37), 50(17).

Behandelt man 159 mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung, so erhält man quantitativ 99 und Benzaldehyd.

Die Oxidation von 35

Nach Methode A.

Bedingungen: Das Salz wird in Wasser gelöst vorgelegt. 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 1,5 h bei RT.

Die Neutralphase enthält die bereits beschriebene Verbindung 99 in 95% Ausbeute. Daneben findet man Spuren von Acetophenon.
Aus der sauren Phase gewinnt man nach Sublimation Benzoesäure.

Acetophenon

Identifiziert als Oxim. Massen- und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

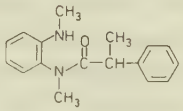
Benzoesäure

Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

Alkalische Hydrolyse von 35

0,4g 35 werden in 40 ml 2N-NaOH 1 h bei RT gerührt. Mit Ether läßt sich 163 extrahieren.

2-Methyl-N-methyl-N-(2-methylaminophenyl)-phenylacetamid (163)



Farblose Rhomben aus Petrolether 60/80.

Schmp.: 80-82°C

IR-Spektrum (KBr): 3400, 2940, 1650, 1600, 1580, 1515, 1450, 1420, 1390, 1320, 1300, 1280, 1170, 1130, 1090, 1075, 760, 750, 705.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,39-6,46 (m, 9H, arom. H); 3,9 (q, austauschbar, J= 5,3 Hz, H-N-CH_3); 3,72 (q)/3,43 ("t") (1H, J= 7 Hz, -CH-CH_3, Rotamere); 3,14/3,09 (2s, 3H, N-CH_3, Rotamere); 2,91/2,33 (2d, 3H, nach Austausch 2s, J= 5,3 Hz, H-N-CH_3, Rotamere); 1,37 (d, 3H, J= 7 Hz, -CH-CH_3).

Massenspektrum (90°C): 269(2,2), 268(10, M^+), 164(11), 162 (3), 148(8,5), 136(24), 135(29), 133(6,5), 121(8), 120(17), 119(34), 118(3,4), 106(5,4), 105(27), 103(4,9), 94(3,2), 92 (5,6), 91(6,6), 79(8,3), 78(6), 77(15), 65(7), 51(7,6), 39 (6,3).

$C_{17}H_{20}N_2O$ (268,4)

Ber.	C 76,08	H 7,51	N 10,44
Gef.	C 76,08	H 7,63	N 10,43

163 ist gegenüber alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung stabil.

Die Oxidation von 36

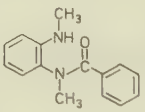
Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 4 h bei RT.

Die Neutralphase enthält 164 und N-Methylbenzamid (165). Die Ether-Phase wird mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt, wobei N-Methylbenzamid (165) zurückbleibt. Die wäßrige Phase wird alkalisiert und 164 erneut mit Ether extrahiert.

N-Methyl-N-(2-methylaminophenyl)-benzamid (164)

Weißes Pulver.



Ausbeute: 32%

Schmp.: 152-154°C Lit.[89]: 154°C

IR-Spektrum (KBr): 3360, 2900, 2820, 1630, 1610, 1570, 1520, 1450, 1420, 1380, 1320, 1300, 1180, 1170, 1110, 1090. 1070, 1030, 790, 750, 730, 705, 695.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 7,2 (s, 5H, arom. H); 7,05-6,3 (m, 4H, arom. H); 5,75 (q, breit, austauschbar, J= 5 Hz, H-N-CH_3); 3,15 (s, 3H, N-CH_3); 2,8 (d, 3H, nach Austausch s, J= 5 Hz, H-N-CH_3).

Massenspektrum (130°): 241(1,5), 240(8, M^+), 224(10), 223 (58), 207(6), 163(28), 135(55), 133(14), 120(53), 119(100), 118(18), 108(7,5), 106(12), 105(63), 94(9), 93(8), 92(15),

89) A.V. Eltsov, Zh. Org. Khim. 3, 199 (1967)

91(9), 79(6), 78(16), 77(70), 76(6), 65(18), 52(7,5), 51(31), 50(7), 42(7), 39(9).

$C_{15}H_{16}N_2O$ (240,3)

Ber.	C 74,97	H 6,71	N 11,66
Gef.	C 74,99	H 6,73	N 11,54

N-Methylbenzamid (165)

Ausbeute: 54%

In allen Daten identisch mit authentischer Substanz.

Nach Methode B.

Bedingungen: 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Salz gelöst in DMSO; Reaktionszeit 1 h bei RT.

Man erhält die gleichen Produkte wie bei Methode A.

Alkalische Hydrolyse von 36

1g 36 wird in 50 ml 2N-NaOH suspendiert. Zur besseren Löslichkeit werden 5 ml Ethanol zugesetzt. Nach 1 h Rühren läßt sich 164 extrahieren.
Behandelt man 164 mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung, so entsteht N-Methylbenzamid (165).

Die Oxidation von 93

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Man erhält quantitativ das bereits beschriebene Produkt 92. Der Nachweis von Formaldehyd ist positiv, der von Ameisensäure negativ.

Die Oxidation von 94

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 4 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Man erhält quantitativ das bereits beschriebene Produkt 99. Der Nachweis von Acetaldehyd ist positiv, der von Essigsäure negativ.

Die Oxidation von 95

Nach Methode A.

Bedingungen: 2N-NaOH; 8 Äquivalente $K_3Fe(CN)_6$; Reaktionszeit 2 h bei RT.

Man erhält aus der Neutralphase quantitativ die bereits beschriebene Verbindung 99 sowie Benzaldehyd.
Die saure Phase enthält Benzoesäure.

Benzaldehyd

Ausbeute: 44%

Identifiziert als 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

Benzoesäure

Ausbeute: 48%

Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

LITERATURVERZEICHNIS

1) H. DECKER, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 443 (1892)

2) H. WEBER, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 325 (1975)

3) H. WEBER, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 331 (1975)

4) H. WEBER, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 637 (1975)

5) H. WEBER, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 396 (1976)

6) R.F. WANDEL, Dissertation Düsseldorf 1982

7) J. PANT, Dissertation Düsseldorf 1982

8) W.H. MILLS, L.M. CLARK und J.A. AESCHLIMANN, J. Chem. Soc. 123, 2353 (1923)

9) R.A. ABRAMOVITCH, Pyridine and its derivatives, Band 1, S. 345, J. Wiley New York 1974

10) R.A. ABRAMOVITCH und A.R. VINUTHA, J. Chem. Soc. B 1971, 131

11) H. BALLI und D. SCHELZ, Helv. Chim. Acta 53, 1903 (1970)

12) W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Chem. Ber. 93, 1579 (1960)

13) J. DRUEY und A. HÜNI, Helv. Chim. Acta 35, 2301 (1952)

14) H. RAPOPORT und A.D. BATCHO, J. Org. Chem. 28, 1753 (1963)

15) L.A. PAQUETTE, Chem. Ind. 1962, 1292

16) J. ÁLBUCEK, E. RITCHIE und W.C. TAYLOR, Aust. J. Chem. 23, 1881 (1970)

17) G.D. MAIER und D.E. METZLER, J. Am. Chem. Soc. 79, 4386 (1957)

18) J.M. DUCLOS und P. HAAKE, Biochemistry 13, 5358 (1974)

19) J.B. WRIGHT, Chem. Rev. 48, 466 (1951)

20) A.J.R. BOURN, D.G. GILLIES und E.W. RANDALL, Tetrahedron 22, 1825 (1966)

21) G.M. Clarke und P. Sykes,
J. Chem. Soc. C 14, 1269 (1967)

22) C.A. Audeh und J.R. Lindsay-Smith,
J. Chem. Soc. B 1970, 1280

23) P. Smith und W.A. Waters, J. Chem. Soc. B 1969, 462

24) H. Weber und J. Pant,
Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 307 (1980)

25) K.H. Büchel, W. Draber, E. Regel und M. Plempel,
Arzneim. Forsch. 22, 1260 (1972)

26) C.S. Schoepfle und J.D. Ryan,
J. Am. Chem. Soc. 52, 4021 (1930)

27) K. Bowden, Chem. Rev. 66, 119 (1966)

28) B.K.M. Chan, N.-H. Chang und M.R. Grimmett,
Aust. J. Chem. 30, 2005 (1977)

29) M.A. Phillips, J. Chem. Soc. 1928, 2393

30) E.C. Wagner und W.H. Millet, Benzimidazole, in Organic Syntheses, Coll. Vol. II (A.H. Blatt ed.), S. 65,
J. Wiley and Sons New York 1943

31) A.F. Pozharskii und A.M. Simonov,
J. Gen. Chem. USSR 33, 172 (1963)

32) J. Glowcyk und B. Serafin, Pol. J. Chem. 52, 1467 (1978)

33) C.W.N. Cumper und G.D. Pickering,
J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 14, 2045 (1972)

34) D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 1979

35) O. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 938 (1901)

36) C.W. Smith, R.S. Rasmussen und S.A. Ballard,
J. Am. Chem. Soc. 71, 1082 (1949)

37) A.V. Eltsov, K.M. Krivozheiko und M.B. Kolesova,
Zh. Org. Khim. 3, 1518 (1967)

38) Deutsches Arzneibuch, 7. Auflage 1968, S. 313

39) Deutsches Arzneibuch, 7. Auflage 1968, S. 532

40) K.H. Bauer und H. Moll, Die organische Analyse, 3. Auflage, Akademische Verlagsgesellschaft Leipzig 1954

41) E. Bamberger und B. Berle,
Justus Liebigs Ann. Chem. 273, 315 (1893)

42) W.R. Sullivan, J. Med. Chem. 13, 784 (1970)

43) H. Decker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 38, 2496 (1905)

44) C. Jutz und H. Amschler, Chem. Ber. 96, 2100 (1963)

45) H. Kropf in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VI, 1a, 1, S. 76ff. Thieme Verlag Stuttgart 1979

46) R. Gottlieb und W. Pfleiderer,
Chem. Ber. 111, 1753 (1978)

47) G.H. Westle, Dissertation Düsseldorf 1982

48) A. Takamizawa, Y. Hamashima, H. Sato und Y. Matsumoto,
Chem. Pharm. Bull. 18, 1576 (1970)

49) J. Cason, Org. Reactions 4, 305 (1948)

50) Deutsches Arzneibuch, 8. Auflage 1978, S. 99

51) W. Awe und F. Demelius,
Pharm. Zentralhalle Dtschl. 90, 73 (1951)

52) G. Jander und H. Blasius, Lehrbuch der analytischen und anorganischen Chemie, 12. Auflage, S. 442,
S. Hirzel Verlag Stuttgart

53) G. von der Lippe, Dissertation Düsseldorf 1983

54) H. Auterhoff,
Pharm. Zentralhalle Dtschl. 89, 293 (1950)

55) K. Buchka und P.H. Irish,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 389 (1887)

56) H. Thies und F.W. Reuther,
Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

57) H. WANZLICK, J. KLEINER, I. LASCH, H.U. FÜLDNER und H. STEINMAUS, Justus Liebigs Ann. Chem. 708, 155 (1967)

58) K. DAIGO und L.J. REED, J. Am. Chem. Soc. 84, 659 (1961)

59) M. THIEL, F. ASINGER und W. STENGLER, Justus Liebigs Ann. Chem. 619, 161 (1958)

60) P. HAAKE, L.P. BAUSHER und W.B. MILLER, J. Am. Chem. Soc. 91, 1113 (1969)

61) R.F. BORNE, H.Y. ABOUL-EINEM und J.K. BAKER, Spectrochim. Acta Part A 28, 393 (1972)

62) P. FOURNARI, P. DE COINTET und E. LAVIRON, Bull. Soc. Chim. Fr. 6, 2438 (1968)

63) E.F. GODEFROI, J. Org. Chem. 33, 860 (1968)

64) A.F. POZHARSKII, B.K. MARTSOKHA und A.M. SIMONOV, J. Gen. Chem. USSR 33, 994 (1963)

65) H.J. SCHÖNHERR und H.-W. WANZLICK, Chem. Ber. 103, 1037 (1970)

66) A.V. ELTSOV, Zh. Org. Khim. 3, 205 (1967)

67) A.R. KATRITZKY, G.H. MILLET, H.M. NOOR und F.S. YATES, J. Org. Chem. 43, 3957 (1978)

68) D.D. DALGATOV und A.M. SIMONOV, J. Gen. Chem. USSR 33, 1007 (1963)

69) Y. KANACKA, Chem. Pharm. Bull. 12, 773 (1964)

70) J.L. AUBAGNAC, J. ELGUERO, R. JACQUIER und R. ROBERT, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 2184

71) J. BOURSON, Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 525

72) T. NISHIWAKI, J. Chem. Soc. C 1968, 428

73) F. MINISCI, R. BERNARDI, F. PERTINI, R. GALLO und P. PERCHINUMMO, Tetrahedron 27, 3575 (1971)

74) H.J. KABBE, Chem. Ber. 102, 1447 (1969)

75) F.E. KING und R.M. ACHESON, J. Chem. Soc. 1949, 1396

76) M.J. Cook und A.R. Katritzky, Tetrahedron 32, 1773 (1976)

77) G.K. Hughes und F. Lions,
J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 71, 209 (1938)

78) W.A. Zakharova, C.A. 47, 12367e

79) B.H. Chase und J.M. Evans, J. Chem. Soc. 1964, 4825

80) J.R. Geigy AG (Erf. J.D. Kendall, G.F. Duffin und
J. Voltz), Brit. 885,520 (28. Dez. 1961); C.A. 57, 7428b

81) O. Hinsberg, Justus Liebigs Ann. Chem. 292, 245 (1896)

82) G.W.H. Cheeseman, J. Chem. Soc. 1955, 1804

83) K. Akiba, T. Kawamura, M Ochiumi und N. Inamoto,
Heterocycles 1, 35 (1973)

84) J. L. und P.A. Boivin, Canad. J. Chem. 29, 478 (1951)

85) S. Casadio, A. Donetti und G. Coppi,
J. Pharm. Soc. 62, 773 (1973)

86) G. Wittig und L. Pohmer, Chem. Ber. 89, 1334 (1956)

87) H. Biltz und H. Bülow,
Justus Liebigs Ann. Chem. 457, 103 (1927)

88) A.B. Turner und H.C.S. Wood, J. Chem. Soc. 1965, 5270

89) A.V. Eltsov, Zh. Org, Khim. 3, 199 (1967)

Lebenslauf

Geburtsdatum	7. Januar 1957
Geburtsort	Offenbach/Main
Eltern	Karl Heinrich Blume Gabriele Blume, geb. Rudolph
Familienstand	verheiratet seit dem 24. Februar 1984 mit dem Apotheker Dr. Martin Biegholdt
Schulbildung	1963-1966 Volksschule Stübchen Solingen 1966-1975 August-Dicke-Gymnasium Solingen
Reifeprüfung	5. Juni 1975 August-Dicke-Gymnasium
Pharmaziestudium	WS 1975/76 bis WS 1978/79, Freie Universität Berlin
Pharmazeutisches Praktikum	1979-1980, Adler-Apotheke Berlin-Zehlendorf
Pharmazeutische Prüfung	10. Juni 1980
Approbation	30. Juli 1980
Beginn der vorliegenden Arbeit	6. Oktober 1980
Assistententätigkeit	seit dem 6. Oktober 1980 Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606